



Cilt : 63  
Sayı: 2  
Haziran- 2024

## ARAŞTIRMA MAKALELERİ

- Kültür ile kanıtlanmış tüberküloz vakalarının ilaç duyarlılıklarının retrospektif analizi**  
Arda Kaya Dilşah Başkol Elik Cengiz Çavuşoğlu Meltem Taşbakan 171
- Türk popülasyonunda MMP2 ve MMP9 değişimlerinin spontan abortus etiolojisindeki rolü**  
Esra Ataman İsmet Hortu Erhan Pariltay Özgür Kirbiyık  
Sermet Sağol Ferda Özkinay Özgür Çoğulu 177
- Bir üniversite hastanesi adli kuruluna yönlendirilen velayet davalarının on yıllık geriye dönük incelenmesi**  
Birsen Şentürk Pılan Öykü Akkaş Ahsen Kaya Tezan Bildik 184
- Bağışıklığı baskılanmış hastalarda COVID-19'un klinik prezentasyonu ve sonuçları, komorbid ve sağlıklı hastalarla kıyaslama: 384 olgunun retrospektif araştırılması**  
Ziya Karimov Gunay Huseynova Hakan Turan Kiris Cansu Tongel Aynur Aliyeva Nur Soyer  
Nigar Abdullayeva Omer Selim Unat Ozen Kacmaz Basoglu Abdullah Sayiner Mehmet Sezai Tasbakan 192
- Anterior ve premolar dişlerin kök kanal morfolojilerinin konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılarak incelenmesi**  
Sümeyye Coşgun Baybars Defne Yalçın 199
- Parkinson Hastalığında periferik organlardaki oksidatif strese karşı iki savaşçı: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve hidrojen sülfid**  
Berna Tezcan Yavuz Cansin Şirin Canberk Tomruk Gülay Hacıoğlu  
Selma Cırrık Emine Gülçeri Güleç Peker Selçuk Takır 206
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda retina sinir lifi tabakasının morfometrik yapısının optik koherens tomografi ile incelenmesi**  
Sibel Ateşoğlu Karabaş Aymelek Çetin Gazi Gülbaş Cem Çankaya Deniz Şenol 215
- COVID-19'lu gebelerde bazı biyokimyasal ve tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi**  
Mehmet Kağıtçı İlkay Bahçeci Zihni Açar Yazıcı Hızır Kazdal  
Deniz Dereci Delibaş Nalan Kuruca Bülent Yılmaz 223
- Türk popülasyonunda çeşitli doğuştan bağışıklık tepkisi gen polimorfizmlerinin COVID-19 ile ilişkisi**  
Mustafa Soyöz Zeynep Altın Aslı Eldem Alper Togay Hatice İlayhan Karahan Çöven  
Tuba Öz Melek Pehlivan Tülay Kılıçaslan Ayna İbrahim Pirim 230
- Bipolar bozuklukta psikolojik acı ve travmatik yaşantılar**  
Aslı Kazgan Kılıçaslan Osman Kurt Sevler Yıldız Burcu Sırlı Emir 240
- Jinekolojik endokaviter brakiterapi uygulamalarında bilgisayarlı planlama ve termolüminesans (TLD) dozimetrisi ölçümlerinin karşılaştırılması**  
Nezahat Olacak Zeynep Özşaran 249
- Sol ventrikül destek cihazı takılmış kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak rehabilitasyonun fonksiyonel kapasite, psikolojik semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine etkisi**  
Ece Çınar Hale Üzümcügil Kazım Çapacı Çağatay Engin  
Tahir Yağdı Mustafa Özbaran Mehdi Zoghi Sanem Nalbantgil 261
- Glycyrrhiza glabra (meyan kökü) ekstraktlarının 3Cl<sup>pro</sup> üzerine inhibisyon etkisi**  
Erhan Canbay Meltem Kocamanoglu Cemrehan Fedacı Oznur Copur  
Murat Unlu Yasemin Akcay Eser Yıldırım Sozmen 271
- Palyatif bakım ünitesinde ölüm sürecindeki müdahale ve bakımda hemşireleri etkileyen faktörler: fenomenolojik çalışma**  
Nuray Demirci Güngördü Yağmur Akbal Çağatay Üstün Ayşe Gümüşler Başaran 282
- Salgın bizim işimiz: Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae salgın yönetimi**  
Hüseyin Aytaç Erdem Dilşah Başkol Nilüfer Uzunbayır Akel Nilgün Deniz Küçükler  
Behiye Ulusoy Nilay Bilgili Korkmaz Şükran Akşit Barık Dilek Yeşim Metin  
Feriha Çilli Oğuz Reşat Sipahi Bilgin Arda 292
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde çölyak hastalığı taraması ve çölyak farkındalığı çalışması**  
Pelin Ergün Kenan Yiğit Yazar Ruchan Sertoş Serhat Bor 297
- OLGU SUNUMLARI**
- Operedilmiş ve radyoterapi almış oligodendrogliom olgusunda nöbet ve hemiplejiyle prezente olan SMART sendromu**  
Gökтуğ Diñçer Onur Tombak Figen Gökçay Ahmet Acarer Ömer Kitış 310
- Formaldehit solüsyonunun yanlışlıkla yutulmasına ilişkin bir olgu sunumu**  
Zeynep Nisa Karakoyun Ömer Faruk Karakoyun Sümeyye Gül Yılmaz Yalcın Golcuk 313
- Arteria pancreatica inferior accessoria ve atipik arteria colica sinistra: bir vaka raporu**  
Melisa Gülcen İbrahim Demircubuk Melek Köseoğlu Okan Bilge 316
- Huzursuz uзуvlar ve mesane: atipik huzursuz bacak sendromu varyantı vaka sunumu**  
Bekir Burak Kılboz Raziye Tıraş 319





**EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır/ *The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.*

İmtiyaz Sahibi/ Publisher Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına/ *On behalf of Ege University Faculty of Medicine* Rüçhan SERTÖZ Dekan Vekili / *Deputy Dean*

Cilt / *Volume*: 63

Sayı / *Issue*: 2

Haziran / *June* 2024

Sayfa / *Pages*: 171-321

**Baş Editör / Editor-in-Chief**

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / *Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye*

**Editörler / Editors**

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / *Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye*

Yiğit UYANIKGİL - Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye*

İlkbek GÜNÜŞEN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / *Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye*

Cenk ERASLAN - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / *Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye*

Ayşe GÜLER - Nöroloji Anabilim Dalı / *Dept. of Neurology, İzmir, Türkiye*

Çiğır Biray AVCI - Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı / *Dept. of Medical Biology, İzmir, Türkiye*

İpek KAPLAN BULUT - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / *Dept. Of Child Health and Diseases*

Gökay ÖZÇELTİK - Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / *Dept. of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye*

**Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians**

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / *Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye*

**Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board**

**Andy J. Francis**  
*Hershey, USA*

**Mark J. Sedler**  
*New York, USA*

**Sherif A. M. Shazly**  
*Assiut, Egypt*

**Ala-Eddin Al Moustafa**  
*Doha, Qatar*

**Marija Milic**  
*Priştina, Kosova*

**Siva Santosh Kumar Pentapati**  
*Bhubaneswar, India.*

**Alp Can**  
*Ankara, Türkiye*

**Mehmet Turgut**  
*Aydın, Türkiye*

**Susana Biasutto**  
*Cordoba, Argentina*

**Ammad Ahmad Farooqi**  
*Lahore, Pakistan*

**Metin Özdemirli**  
*Washington D.C, USA*

**Şükrü Emre**  
*İzmir, Türkiye*

**Bülent Özpolat**  
*Texas, USA*

**Mustafa Çıkkırıkçioğlu**  
*Geneva, Switzerland*

**Tarık Tihan**  
*California, USA*

**Eduardo Weruaga Prieto**  
*Salamanca, Spain*

**Natasa Katanic**  
*Belgrade, Serbia*

**Theodore G. Troupis**  
*Athens, Greece*

**Fahri Şahin**  
*İzmir, Türkiye*

**Ioannis Koutelidakis**  
*Thessaloniki, Greece*

**Ulvi Bayraktutan**  
*Nottingham, UK*

**Hossein Samadi Kafil**  
*Tabriz, Iran*

**Özer Makay**  
*İzmir, Türkiye*

**Ümit Ali Kayışlı**  
*Tampa Florida, USA*

**J. Patrick Barbet**  
*Paris, France*

**Reza Rahbarghazi**  
*Tabriz, Iran*

**Utku Yavuz**  
*Göttingen, Germany*

**Jose A. Karam**  
*Texas, USA*

**Serap Arbak**  
*İstanbul, Türkiye*

**Valeri Zakhartchenko**  
*Munchen, Germany*

**Juzar Ali**  
*New Orleans, USA*

**Sergii Cherenko**  
*Kyiv, Ukraine*

**Derya Akleman**  
*Texas, USA*

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye


**Telefon / Phone** : +90 232 390 31 03


**E-posta / E-mail** : egedergisi35@gmail.com

**Web adresi / URL** : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Türkiye Ministry of Culture and Tourism*  
Sertifika / *Certificate* No. 52149

**Yayın Tarihi / *Release Date***  
10.06.2024

Bu sayıda yer alan tüm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak erişilebilir.

*ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the manuscript on the web site.*

**İÇİNDEKİLER****CONTENTS****ARAŞTIRMA MAKALELERİ****RESEARCH ARTICLES**

- Kültür ile kanıtlanmış tüberküloz vakalarının ilaç duyarlılıklarının retrospektif analizi**  
*Retrospective analysis of drug susceptibility of culture-proven tuberculosis cases*  
Arda Kaya Dilşah Başkol Elik Cengiz Çavuşoğlu Meltem Taşbakan 171
- Türk populasyonunda MMP2 ve MMP9 değişimlerinin spontan abortus etiyolojisindeki rolü**  
*The role of MMP2 and MMP9 variants in spontaneous abortions in Turkish population*  
Esra Ataman İsmet Hortu Erhan Pariltay Özgür Kırbıyık  
Sermet Sağol Ferda Özkinay Özgür Çoğulu 177
- Bir üniversite hastanesi adli kuruluna yönlendirilen velayet davalarının on yıllık geriye dönük incelenmesi**  
*Ten-Year retrospective analysis of child custody cases referred to child and adolescent psychiatry outpatient clinic in the province of Izmir*  
Birsen Şentürk Pılan Öykü Akkaş Ahsen Kaya Tezan Bildik 184
- The clinical presentation and outcomes of COVID-19 in immunocompromised hosts in comparison to comorbid and immunocompetent patients: retrospective study of 384 cases**  
*Bağışıklığı baskılanmış hastalarda COVID-19'un klinik prezentasyonu ve sonuçları, komorbid ve sağlıklı hastalarla kıyaslama: 384 olgunun retrospektif araştırılması*  
Ziya Karimov Gunay Huseynova Hakan Turan Kiris Cansu Tongel  
Aynur Aliyeva Nur Soyer Nigar Abdullayeva Omer Selim Unat  
Ozen Kacmaz Basoglu Abdullah Sayiner Mehmet Sezai Tasbakan 192
- Investigation of root canal morphologies of anterior and premolar teeth using cone beam computed tomography**  
*Anterior ve premolar dişlerin kök kanal morfolojilerinin konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılarak incelenmesi*  
Sümeyye Coşgun Baybars Defne Yalçın 199
- Two fighters against oxidative stress in peripheral organs in Parkinson's Disease: Brain-derived neurotrophic factor and hydrogen sulfide**  
*Parkinson Hastalığında periferik organlardaki oksidatif strese karşı iki savaşı: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve hidrojen sülfid*  
Berna Tezcan Yavuz Cansın Şirin Canberk Tomruk Gülay Hacıoğlu  
Selma Cırrık Emine Gülçeri Güleç Peker Selçuk Takır 206

**Investigation of the morphometric structure of the retinal nerve fiber layer in patients with chronic obstructive pulmonary disease by optical coherence tomography**

*Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda retina sinir lifi tabakasının morfometrik yapısının optik koherens tomografi ile incelenmesi*

Sibel Ateşoğlu Karabaş      Aymelek Çetin      Gazi Gülbaş  
Cem Çankaya      Deniz Şenol      215

**Evaluation of some biochemical and complete blood count parameters in pregnant women with COVID-19**

*COVID-19'lu gebelerde bazı biyokimyasal ve tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi*

Mehmet Kağıtçı      İlkey Bahçeci      Zihni Açar Yazıcı      Hızır Kazdal  
Deniz Dereci Delibaş      Nalan Kuruca      Bülent Yılmaz      223

**Association of several innate immune response gene polymorphisms with COVID-19 in Turkish population**

*Türk popülasyonunda çeşitli doğuştan bağışıklık tepkisi gen polimorfizmlerinin COVID-19 ile ilişkisi*

Mustafa Soyöz      Zeynep Altın      Aslı Eldem      Alper Togay  
Hatice İlayhan Karahan Çöven      Tuba Öz      Melek Pehlivan  
Tülay Kılıçaslan Ayna      İbrahim Pirim      230

**Psychological pain and traumatic experiences in bipolar disorder**

*Bipolar bozuklukta psikolojik acı ve travmatik yaşantılar*

Aslı Kazgan Kılıçaslan      Osman Kurt      Sevler Yıldız      Burcu Sırlıer Emir      240

**Jinekolojik endokaviter brakiterapi uygulamalarında bilgisayarlı planlama ve termolüminesans (TLD) dozimetrisi ölçümlerinin karşılaştırılması**

*Comparison of computerized planning and thermoluminescence (TLD)*

*dosimetry measurements in gynecological endocavitary brachytherapy applications*

Nezahat Olacak      Zeynep Özşaran      249

**Effects of cardiac rehabilitation on functional capacity, psychological symptoms and quality of life in patients with left ventricular assist device**

*Sol ventrikül destek cihazı takılmış kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak rehabilitasyonun fonksiyonel kapasite, psikolojik semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine etkisi*

Ece Çınar      Hale Üzümcügil      Kazım Çapacı      Çağatay Engin  
Tahir Yağdı      Mustafa Özbaran      Mehdi Zoghi      Sanem Nalbantgil      261

**The effect of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice root) extracts on inhibition of 3Cl<sup>pro</sup>**

*Glycyrrhiza glabra (meyan kökü) ekstraktlarının 3Cl<sup>pro</sup> üzerine inhibisyon etkisi*

Erhan Canbay      Meltem Kocamanoglu      Cemrehan Fedacı      Oznur Copur  
Murat Unlu      Yasemin Akcay      Eser Yıldırım Sozmen      271

**Palyatif bakım ünitesinde ölüm sürecindeki müdahale ve bakımda hemşireleri etkileyen faktörler: fenomenolojik çalışma**

*Factors affecting nurses in intervention and care in the dying process in the palliative care unit: phenomenological study*

Nuray Demirci Güngördü      Yağmur Akbal  
Çağatay Üstün      Ayşe Gümüşler Başaran      282

**Salgın bizim işimiz: Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* salgın yönetimi**

*Outbreaks is our business: Management of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae outbreak*

Hüseyin Aytaç Erdem Dilşah Başkol Nilüfer Uzunbayır Akel Nilgün Deniz Küçükler  
Behiye Ulusoy Nilay Bilgili Korkmaz Şükran Akşit Barık Dilek Yeşim Metin  
Feriha Çilli Oğuz Reşat Sipahi Bilgin Arda

292

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde çölyak hastalığı taraması ve çölyak farkındalığı çalışması**

*Celiac disease screening and awareness study in the students of Ege University Faculty of Medicine*

Pelin Ergün Kenan Yiğit Yarar Ruchan Sertoz Serhat Bor

297

---

**OLGU SUNUMLARI****CASE REPORTS**

---

**Opere edilmiş ve radyoterapi almış oligodendrogliom olgusunda nöbet ve hemiplejiyle prezente olan SMART sendromu**

*Subacute onset seizures and hemiplegia in an operated and radiated oligodendroglioma case: SMART syndrome*

Göktuğ Dinçer      Onur Tombak      Figen Gökçay      Ahmet Acarer      Ömer Kitiş      310

**A case report on unintentional ingestion of formaldehyde solution**

*Formaldehit solüsyonunun yanlışlıkla yutulmasına ilişkin bir olgu sunumu*

Zeynep Nisa Karakoyun      Ömer Faruk Karakoyun  
Sümeyye Gül Yılmaz      Yalcin Golcuk      313

**Accessory inferior pancreatic artery and aberrant left colic artery: a case report**

*Arteria pancreatica inferior accessoria ve atipik arteria colica sinistra: bir vaka raporu*

Melisa Gülcan      Ibrahim Demircubuk      Melek Köseoğlu      Okan Bilge      316

**Restless limbs and bladder: an atypical variant of restless legs syndrome case report**





*Huzursuz uzuvlar ve mesane: atipik huzursuz bacak sendromu varyantı vaka sunumu*

Bekir Burak Kılboz      Raziye Tıraş      319



## Kültür ile kanıtlanmış tüberküloz vakalarının ilaç duyarlılıklarının retrospektif analizi

### *Retrospective analysis of drug susceptibility of culture-proven tuberculosis cases*

Arda Kaya<sup>1</sup>  Dilşah Başkol Elik<sup>1</sup>  Cengiz Çavuşoğlu<sup>2</sup>  Meltem Taşbakan<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda, üçüncü basamak bir üniversite hastanesi mikobakteriyoloji laboratuvarında klinik örneklerde *M. tuberculosis complex* üremesi saptanan hastaların direnç profilleri ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, son yıllarda tüberküloz ile ilgili çalışmaların azlığı nedeniyle literatüre epidemiyolojik veri olarak katkı sağlamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2018- Ocak 2023 yılları arasında kabul edilen klinik örneklerden (balgam, bronkoalveolar lavaj, doku vb.) *M. tuberculosis complex* üremesi olan hastaların demografik verileri, enfeksiyon tutulum yeri ve ilaç direnç paternleri hastane veri tabanındaki kayıtlarından retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya 204 hasta dahil edilmiştir, hastaların %6,86'sında (n= 14) izoniyazid (INH) direnci, %2,45'inde (n= 5) streptomisin direnci saptanmıştır. Bu hastaların ikisinde izoniyazid ve streptomisin direnci birlikte saptanmıştır. Rifampisin direnci, etambutol direnci ve ÇİD-TB saptanmamıştır. Tüberküloz tutulum yeri en sık %68,1 (n= 139) ile akciğer olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinde biri olmaya devam eden tüberküloz gelişen tıp teknolojisine rağmen halen eradike edilememiştir. Tedavi süresi, hasta uyumu ve gereksiz antibiyotik kullanımı nedeniyle gün geçtikçe artan ilaç direnci, klinik pratikte hekimleri zorlamaktadır. Tüberkülozun Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu tanımlayıcı hastalıklar arasında olması nedeniyle, ilaç direnci sorununun yanında İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü enfeksiyonu da her hekimin dikkat etmesi gereken diğer bir konudur. Çalışmamızda ne yazık ki tüberküloz vakalarında yeterli oranda HIV serolojisi bakılmadığı görülmüştür

**Anahtar Sözcükler:** Tüberküloz, insan bağışıklık yetmezliği virüsü, ilaç direnci.

### ABSTRACT

**Aim:** In our study, it was aimed to retrospectively evaluate the resistance profiles and clinical features of patients with *M. tuberculosis complex* growth detected in clinical samples in a tertiary university hospital mycobacteriology laboratory and to contribute to the literature as epidemiological data due to the scarcity of studies on tuberculosis in recent years.

**Materials and Methods:** Demographic data, site of infection and drug resistance patterns of patients with *M. tuberculosis complex* growth from clinical samples (sputum, bronchoalveolar lavage, tissue, etc.) accepted between 2018-2023 were retrospectively analyzed from hospital database records.

Sorumlu yazar: Arda Kaya

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: [ardaky95@gmail.com](mailto:ardaky95@gmail.com)

Başvuru tarihi: 16.05.2023

Kabul tarihi: 08.09.2023

**Results:** 204 patients were included in the study, isoniazid (INH) resistance was found in 6.86% (n= 14) of the patients, and streptomycin resistance was found in 2.45% (n= 5). In two of these patients, isoniazid and streptomycin resistance were found together. Rifampicin resistance, ethambutol resistance and MDR-TB were not detected. The most common site of tuberculosis infection was lung with a rate of 68.1% (n= 139).

**Conclusion:** Tuberculosis has still not been eradicated despite the developing medical technology which continues to be one of the important causes of morbidity and mortality all over the world. Increasing drug resistance due to the duration of treatment, patient compliance and unnecessary antibiotic use is challenging physicians in clinical practice. Besides the drug resistance problem, since tuberculosis is among the diseases that define Acquired Immune Deficiency Syndrome, every physician should pay attention to Human Immunodeficiency Virus infection. In our study, it was observed that HIV serology was not adequately evaluated in tuberculosis cases.

**Keywords:** Tuberculosis, human immunodeficiency virus, drug resistance.

## GİRİŞ

Tüberküloz, tüm dünyada enfeksiyon kaynaklı morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Türkiye, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tüberküloz açısından endemik kabul edilen ülkelerin arasında yer almaktadır (1). Tüm dünyada, her dört kişiden birinin tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmekte ve her yıl 10 milyon kadar kişide enfeksiyon gelişmektedir (2). DSÖ tarafından 2021 yılında dünyada toplam 1,6 milyon insanın tüberküloz nedeni ile öldüğü rapor edilmiştir (3). Türkiye'de 2021 yılında toplam 15.000 yeni tüberküloz vakası bildirilirken, insidans yüz binde 18 olarak hesaplanmıştır (4). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2018 verilerine göre insidansın yüz binde 14,1 olarak hesaplandığı göz önünde bulundurulursa, ülkemizdeki insidansın artışı olduğu göze çarpmaktadır (5).

Tüberküloz, AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer almaktadır. CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız her evrede görülebilmekte ve immün yetmezlik durumu arttıkça da gelişme riski artmaktadır (6).

Tüberküloza etkin ilaçlardan yalnızca birine karşı direnç mevcutsa ilaca dirençli olgu, izoniazid (INH) ve rifampisin (RİF)'e aynı anda direnç durumunda Çok İlaç Dirençli Tüberküloz (ÇİD-TB) olarak sınıflandırılmaktadır. Çok ilaca dirençli tüberküloza ek olarak, bir kinolona ve bir ikinci sıra parenteral tüberküloz ilacına (kapreomisin, kanamisin, amikasin) direnç olması ise Yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz (YİD-TB) tanımını doğurmaktadır (7). Ülkemizde, bir ilaca dirençli vakalarda en sık direncin INH (%6) ve streptomisine (%4,7) karşı olduğu görülmektedir. ÇİD-TB %0,6 oranında görülmektedir ancak ikinci sıra ilaçlara rutin olarak duyarlılık bakılmaması

sebebiyle YİD-TB oranı hakkında raporlanmış veri bulunmamaktadır (8).

Birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedavi, ikinci basamak ilaçlara olan duyarlılığa göre planlanmaktadır. Duyarlılık verisi elde edilemiyorsa rehber protokollerine göre tedavi yönetilebilir. DSÖ'nün 2022 yılında yayınlamış olduğu güncellenmiş rehberde, ÇİD-TB ve rifampisin dirençli tüberküloz vakalarında yeni tedavi protokolleri önerilmektedir (9). Ülkemiz de dahil gelişmekte olan ülkelerde genellikle ikinci seçenek ilaçlara duyarlılık testleri yapılamamakta ve bu nedenle de standart tedavi protokollerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, Ocak 2018- Ocak 2023 yılları arasında üçüncü basamak bir üniversite hastanesi mikobakteriyoloji laboratuvarında klinik örneklerde *M. tuberculosis complex* üremesi saptanan hastaların direnç profilleri ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi, son yıllarda tüberküloz ile ilgili çalışmaların azlığı nedeniyle literatüre epidemiyolojik veri olarak katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na 2018-2023 yılları arasında kabul edilen klinik örneklerden (balgam, bronkoalveolar lavaj, doku vb.) *M. tuberculosis complex* üremesi olan hastaların demografik verileri, enfeksiyon tutulum yeri ve ilaç direnç paternleri hastane veri tabanındaki kayıtlarından retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalardan (ya da yasal vasilerinden) hastaneye kayıt sırasında tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmaktadır.

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Rektörlüğü Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar sayısı 23-4T/57).

### **Kültür, suşların tanımlanması ve ilaç duyarlılık testleri (İDT)**

Steril olmayan klinik örnekler N-asetil-L-sistein-NaOH yöntemi ile homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi uygulandı. Dekontaminasyon basamağından sonra, yayma preparatlar auramine-rhodamine ile boyandı. Dekontamine edilen örnekler Löwenstein-Jensen (LJ) katı besiyerine ve MGIT960 sıvı besiyerine (Becton Dickinson Microbiology System, Sparks, NV, ABD) inoküle edildi. Steril örnekler ise dekontaminasyon ve homojenizasyon işlemi uygulanmadan çalışmaya alındı. Tüm kültürler otomatize cihazlar ile pozitif uyarı alınincaya kadar ya da sekiz hafta boyunca enkübe edildi. Üreme sinyali olan örnekler asidorezistan boyama yapılarak kontaminasyon veya pozitiflik açısından değerlendirildi. MGIT 960TB (BD Diagnostic, ABD) yöntemiyle *M. tuberculosis complex* izole edilmiştir ve aynı yöntemle antitüberküloz ilaç direnci belirlenmiştir.

Kültürlerden izole edilen suşlar GenoType MTBDR plus (Hain Lifescience GmbH) ile tanımlandı. MTBK olarak tanımlanan suşların ilaç duyarlılık testleri (İDT) MGIT960 yöntemi ile yapıldı. MTBK bulunan örneklerin RIF (1,0 µg/mL), INH (0,1 µg/mL), SM (1.0 µg/mL) ve ETB (5,0 µg/mL) antibiyotiklerine karşı duyarlılıkları üretici firmanın önerileri ile BACTEC MGIT960 SIRE kit (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılmıştır. Duyarlılık testlerinin kalite kontrolünde, denenen ilaçlara duyarlı olan *M. tuberculosis* ATCC 27294 (H37Rv) izolatı kullanılmıştır. Direnç sınır değerleri için CLSI önerileri referans alınmıştır (10).

### **BULGULAR**

Çalışmaya 204 hasta dahil edilmiştir. Vakaların %60,8'inin (n= 124) erkek, %39,2'sinin (n= 80) kadın ve ortalama yaşın 56,2 ± 18,8 (9-93) olduğu görülmüştür. Hastaların dördünün daha önce tüberküloz için tedavi aldığı belirlenmiştir. Hastaların 14'ünün (%6,9) altta yatan hastalığı nedeniyle (karaciğer nakli n= 3, böbrek nakli n= 3, solid tümör n= 5, sarkoidoz n= 1, kistik fibrozis

n= 1, HIV enfeksiyonu n= 1) immünsüpresif olduğu görülmüştür. Anti-HIV tarama testi hastaların %56,3'ünde (n= 115) negatif, %0,49'ünde (n= 1) pozitif saptanmıştır; %43,1'inde ise test yapılmamıştır.

Tüberküloz tutulum yeri en sık %68,1 (n= 139) ile akciğer olarak saptanmıştır. Bunu %9,4 (n= 20) ile lenf nodu, %6,3 (n= 13) ile plevra takip etmiştir. Ayrıca solunum sistemi dışında en sık lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Hastaların tüberküloz tutulum yerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

*M. tuberculosis* üremesi saptanan 204 örneğin %37,7'sinde (n= 77) yaymada asidorezistan basil (ARB) pozitifliği saptanmıştır. En sık ARB pozitifliği %87 (n= 67) oranında balgam örneklerinde görülmüş olup, gönderilen periton biyopsilerinde (n= 7) ARB pozitifliği hiç görülmemiştir. BACTEC MGIT 960 (BD Spark, ABD) otomatize sıvı kültür sistemi ile hastaların %6,86'sında (n= 14) izoniyazid (INH) direnci, %2,45'inde (n= 5) streptomisin direnci saptanmıştır. Bu hastaların ikisinde izoniyazid ve streptomisin direnci birlikte saptanmıştır. Rifampisin direnci, etambutol direnci ve ÇİD-TB saptanmamıştır.

Hastaların yalnızca %17,6'sında (n= 36) mikrobiyolojik kontrol için örnek gönderilmiştir ve %2,9'unda (n= 6) mikrobiyolojik yanıt olmadığı görülmüştür. Yanıtsız hastaların %50'sinin INH dirençli olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki toplam 204 vakanın tüberküloz veya başka nedenlerle %31,3 (n= 64) eksitus olduğu görülmüştür. INH direnci olan hastalarda mortalite %14,2 (n= 2) olarak saptanmıştır. INH direnci olan bir hastada aynı zamanda streptomisin direnci de olduğu görülmüştür. Streptomisin ve/veya INH direnci saptanan hastaların 16'sına izoniyazid, etambutol, pirazinamid ve rifampisin tedavisi verilmiştir. Bu hastaların hepsinde tedavi süreleri değişmekle beraber klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik yanıt sağlanmıştır. Streptomisin ve INH direncinin beraber saptandığı bir hastaya izoniyazid, rifampisin, moksifloksasin ve etambutol tedavisi verilmiş olup, tedavinin 4. ayında eksitus olduğu görülmüştür.

**Tablo-1.** Tüberküloz tutulum yerleri ve ilaç direnç durumları.

Tutulum Yeri	İmmünsüpresyon	ARB	Rifampisin R	INH R	Etambutol R	Streptomisin R	Mortalite%(n)
Akciğer (n:139)	11	67	0	12	0	5	33 (n:47)
Lenf nodu (n:20)	1	2	0	1	0	0	20 (n:4)
Plevra (n:13)	0	1	0	0	0	0	23 (n:3)
Meninks (n:7)	0	2	0	0	0	0	57 (n:4)
Periton (n:7)	1	0	0	0	0	0	28 (n:2)
Kemik-eklem (n:5)	0	1	0	1	0	0	20 (n:1)
Miliyer (n:3)	0	2	0	0	0	0	66 (n:2)
Diğerleri (epiglot, epididim, deri,over, batin) (n:10)	2	2	0	0	0	0	10 (n:1)

(INH: izoniyazid, R: direnç, ARB: asidorezistan basil)

## TARTIŞMA

Tüberküloz günümüzde ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Vakaların erken tanı ve tedavisi yeni vakaların oluşmasının önüne geçilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (7). Gereksiz ve yanlış antibiyotik kullanımı, hasta takiplerinde eksiklik, tedavinin yarıda bırakılması gibi birçok faktör dirençli tüberküloz suşları ile karşılaşmamıza ve oranların artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızın kapsadığı dönemde merkezimizdeki direncin %5,8 ile en sık INH direnci olduğu, bunu %2,45 ile streptomisin direncinin takip ettiği saptanmıştır. Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada, anti-tüberküloz ilaç direncinin %11,6 ile en sık INH' ye karşı olduğu görülmüştür (5). Sakarya'dan 2019 yılında bildirilen bir çalışmada ise en sık ilaç direncinin %9,8 ile INH'e karşı olduğu bildirilmiştir (11). Samsun'dan 2020 yılında bildirilen başka bir çalışmada ise %14,1 ile en sık ilaç direncinin streptomisine karşı olduğu görülmüştür (12). Ülkemizdeki bölgelere göre direnç sıklığının değiştiği görülmektedir.

ÇİD-TB oranları da tüm dünyada giderek artmakta ve klinik pratikte hekimleri zorlamaktadır. 2019 yılında yayınlanan başka bir

çalışmada 11194 örneğin 466'sında (%4,1) *Mycobacterium tuberculosis complex* tanımlanmış; en az bir anti tüberküloz ilaç direnci oranı %14,8 ve ÇİD-TB oranı %4,2 olarak bulunmuştur (11). 2020 yılında Van'da yürütülen çalışmada, ÇİD-TB oranı %3,6 saptanarak Türkiye ortalamasının üstünde olduğu bildirilmiştir (12). 2011-2019 yılları arasında yürütülen diğer bir çalışmada ÇİD-TB oranı %2,38 oranında saptanmıştır (13). Yüz güldürücü olarak çalışmamızda, 5 yıl boyunca tanı konulan toplam 204 hastanın hiçbirinde ÇİD-TB saptanmamıştır. Çalışmamızda tek merkez verisi yer alması, göçmen hasta sayısının az olması gibi nedenlerle oranın daha düşük saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Merkezimizde 2009-2016 yılları arasında yapılan çalışmada %3,5 (n= 6) oranında ÇİD-TB tespit edilmiştir (14). Ancak bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak yalnızca ekstrapulmoner tüberküloz vakalarının incelendiği dikkat çekmektedir. Daha çok merkezin katılımıyla, göç sıklığının giderek arttığı ülkemizde özellikle göç sıklığının fazla olduğu illerde yürütülecek olan çalışmalar ile daha doğru verilere ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Uzun süredir devam eden diğer bir başka pandemi nedeni olan İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immundeficiency Virus-HIV), COVID-19 pandemisinin ilk döneminde göz ardı edilmiş ve günümüzde tekrar dikkatleri üzerine çekmeye başlamıştır. Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı ile 2020 yılında Türkiye’de yürütülen çalışmalarda, 2030 yılına kadar HIV salgının sona erdirilmesi amaçlanmıştır. Tanı oranlarını arttırabilmek ve hedeflere ulaşabilmek için HIV ve Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome-AIDS) tanımlayıcı hastalıkları her hekimin iyi bilmesi gerekmektedir. Ayrıca, tüberküloz enfeksiyonu, HIV için indikatör hastalıklar arasında yer aldığından, tanı alan her hastada kaçırılmış fırsatların önüne geçmek amacıyla test edilmesi gereklidir.

Türkiye, tüberküloz açısından endemik ülkeler arasında yer almaktadır bu nedenle her hekim tüberkülozu olan hastalarında eşlik eden HIV enfeksiyonu olabileceğini de akılda tutmalıdır. Türkiye’de, tüberküloz tanısı alan olgulardan hekimlerin HIV tarama testi isteme oranları yıllar içinde artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 2010 yılında olguların sadece %3,5’inde anti-HIV tarama testi istenmişken, bu sayı 2018’de %71,1’e yükselmiştir (5). Yaptığımız bu çalışmada ise hastanemizde tanı alan hastaların %43,1’ine anti-HIV tarama testinin yapılmamış olduğu saptanmıştır. Tarama oranımızın düşüklüğü, bilgi düzeyindeki eksiklikler, hastaların tanı aldıktan sonra başka bir merkeze sevkı nedeniyle takipte zorlukların yaşanması gibi nedenlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer yandan iki hastalığın ilişkisi göz önünde bulundurulursa HIV enfeksiyonu tanısı alan her hasta da tüberküloz enfeksiyonu açısından araştırılmalıdır. Üniversitemizde yapılan bir çalışmada İGRA testinde ara sonuçların, HIV pozitif hasta grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Hastanın immünsupresyon durumuna dikkat edilmesi, test sonuçlarının ve takipte klinik şüphe halinde tüberküloz enfeksiyonunun akılda bulundurulması önem arz etmektedir (15). Merkezimizde ilgili branşlara yönelik seminer, eğitimler düzenleyerek bu oranların artırılması planlanmıştır.

Tüberküloz tedavisinin uzun süreli olması nedeniyle yarıda bırakılması, eksik ya da

düzensiz ilaç kullanılması, dirençli basilin yayılımı, tanı ve tedavide gecikmeler karşımıza tedavi başarısızlığı ve bunun sonucu olarak da dirençli enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Artan ilaç direnci, halk sağlığını önemli derece tehdit etmektedir. Ülkemizde akciğer ve akciğer dışı olmak üzere 2017 yılının tüm tüberküloz olgularında (n=11979) tedavi başarısı %84,6 olarak saptanmıştır (5). Olguların sadece %17,6’sının hastanemizde mikrobiyolojik yanıtı izlenmiş olup, %2,9’unda (n= 6) mikrobiyolojik yanıt olmadığı görülmüştür. Yanıtsız olan üç hastada INH direnci varlığı görülmüştür. Onur K. ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada ÇİD-TB ve rifampisin dirençli tüberküloz vakalarında ölüm oranı %9.6 olarak bildirilmiştir (16). Çalışmamızda ÇİD-TB hasta olmamasına rağmen ölüm oranının yüksek olmasının, COVID-19 pandemi sürecini kapsamıyla beraber hasta profili, eşlik eden komorbiditeler, immünsüpresyon durumu, HIV taramasındaki eksiklik gibi nedenlerden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. 2022 yılında yayınlanan diğer bir çalışmada şiddetli COVID19 enfeksiyonunun tüberküloz reaktivasyonu ile ilişkili olabileceği saptanmış, hafif ve orta enfeksiyonda ise kesin bir kanıt saptanamamıştır (17). Çalışmamızın kapsadığı süreç göz önünde bulundurulursa mortalite oranının yüksek bulunmasında katkısı olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın tek merkezli olması ve retrospektif tasarımı nedeniyle verilerimiz kısıtlıdır. Daha çok merkezin katıldığı prospektif büyük serilere ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Merkezimizde en yaygın antitüberküloz ilaç direnci izoniyazid direncidir. Rifampisin direnci ve ÇİD-TB merkezimizde son beş yılda saptanamamıştır. Tüberküloz, HIV için indikatör hastalıkların arasında olmasına rağmen hastaların yarısı kadarında HIV taraması yapılmadığı görülmüştür. İlgili branşlara yönelik eğitimler düzenlenmesi ile farkındalık artırılabilir.








**Çıkar çatışması:** Yazarlar, bu çalışma ile ilgili çıkar çatışması bildirmemiştir.

## Kaynaklar

1. Who.int. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021 – 2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. (Cited: 10.01.2022)
2. Cdc.gov. Global HIV and TB. (updated: March, 2023; cited: 27 Feb 2023)
3. Who.int. Tuberculosis. (updated: 21 Apr 2023; cited 23 May 2023)
4. worldhealthorg.shinyapps.io Tuberculosis profile: Turkey (updated: 14 May 2023; cited:27 Feb 2023)
5. Türkiye'de Verem Savaşı, 2019 Raporu, Ankara-2020
6. HIV/AIDS TANI, İZLEM VE TEDAVİ EL KİTABI, Sürüm 2.0
7. Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds). Tuberculosis 2007 from Basic Science to Patient Care. 1<sup>st</sup> ed. Available from: www.TuberculosisTextbook.com (cited: 23 Feb 2023)
8. Satana D, Erkose-Genc G, Tamay Z, Uzun M, Guler N, Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2014;13:28. Published 2014 Aug
9. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update, World Health Organization, Geneva (2022)
10. CLSI.org. Testing Methods for Mycobacterium Tuberculosis Complex (MTBC) (updated: 17 Feb 2020; cited: 23 May 2023)
11. Terzi H. A., Aydemir Ö., Karakeçe E., Köroğlu M., Altındış M. M. tuberculosis Kompleks İzolatlarının Anti-Tüberküloz İlaçlara Direnç Oranlarında Yıllara Göre Değişim; Sakarya. OTSBD. 2019; 4(1): 47-56.
12. Çaycı Y. T., Avan T., Bilgin K., Birinci A. Klinik Örneklerden İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Kompleks İzolatlarının Primer Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılığının Değerlendirilmesi, Van Tıp Derg 2020;27(2): 155-9.
13. Balcı A,Günay E,Demir C,Çilekar Ş,Çoşğun İ,Aydın S Kliniğimizde İzole Edilen Mycobacterium tuberculosis Kompleks Suşlarının Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılık Durumları. Afyon Kocatepe Üniversitesi Kocatepe Tıp Dergisi. 2021; 22(6): 488 - 93.
14. Taşbakan M.S., Akdağ D., Kahraman H. , Akyol D., Taşbakan M., Çavuşoğlu C. Kültür ile kanıtlanmış akciğer dışı tüberküloz: ilaç duyarlılığı ve genetik profil analizi Tuberk Toraks 2018;66(3):234-8.
15. Yaşar D.M., Çavuşoğlu C., Altuğlu İ. et al. Evaluation of the Performance of QuantiFERON-TB Gold Plus Assay in Human Immunodeficiency Virus Infection. Mediterranean Journal of Infection, Microbes & Antimicrobials . 2022;11(8): 204-11.
16. Karaman O, Varol Y, Akarca T, et al. Treatment results of multidrug-resistant tuberculosis patients in the aegean region. Thorac Res Pract. 2023;24(2):103-8.
17. Yakupoğulları Y,Tanrıverdi E, Ermiş H, Otlu B Emerging Tuberculosis Among Patients with Previous COVID-19. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi. 2022; 27(4):659-63.

## Türk populasyonunda *MMP2* ve *MMP9* değişimlerinin spontan abortus etiolojisindeki rolü

*The role of MMP2 and MMP9 variants in spontaneous abortions in Turkish population*

Esra Ataman<sup>1-2</sup>  İsmet Hortu<sup>3</sup>  Erhan Parıltay<sup>4</sup>  Özgür Kırbıyık<sup>5</sup>   
Sermet Sağol<sup>3</sup>  Ferda Özkınay<sup>6</sup>  Özgür Çoğulu<sup>6</sup> 

<sup>1</sup> DNA Laboratuvarları Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Embriyo implantasyonu ve plasental dolaşımın temel sorumlusu olan kapiller damarlardaki patolojilerin abortus etiolojisindeki mekanizmalar üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Matris metalloproteinaz (MMP) ailesinden *MMP2* ve *MMP9*'un ekstrasellüler matris organizasyonunda ve trofoblast implantasyonunda önemli görevleri vardır. Bu çalışmada, fonksiyonel olduğu bilinen *MMP2* -735 C>T, -1306 C>T ve *MMP9* -1562 C>T polimorfizmlerinin spontan abortus (SA) materyallerindeki genotip farklılıklarını belirlemek ve bu polimorfizmlerin SA etiolojisinde rolü olup olmadığına ışık tutabilmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Polimorfizmlerin genotiplerinin analizinde restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılmıştır. Çalışma grubu 80 spontan abortus örneğinden, kontrol grubu 100 sağlıklı gönüllü bireyin periferik kan örneğinden oluşmaktadır.

**Bulgular:** *MMP2* -735 C>T ve *MMP9* -1562 C>T polimorfizmleri için SA örnekleri ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. *MMP2* -1306 C>T polimorfizminin heterozigot genotip sıklığı SA örneklerinde kontrol grubuna kıyasla 2,2 kat daha fazla bulundu (p=0.043). *MMP2* genindeki normal -735 C>T ve heterozigot -1306 C>T genotiplerinin birlikte görülme sıklığı SA örneklerinde kontrol grubuna göre 3,7 kat fazla idi (p=0.021).

**Sonuç:** *MMP2* -1306 C>T fonksiyonel polimorfizmi ile SA oluşması arasında bir ilişki bulunmuştur. Daha yüksek sayılardaki SA çalışmalarındaki ileri genetik çalışmalar ve ekspresyon analizleri *MMP2* ve *MMP9* polimorfizmlerinin SA üzerindeki potansiyel rollerini net olarak belirlemede katkıda bulunacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Spontan abortus, *MMP2*, *MMP9*, polimorfizm, implantasyon.

Sorumlu yazar: Esra Ataman

DNA Laboratuvarları Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta: [atamanesra81@gmail.com](mailto:atamanesra81@gmail.com)

Başvuru tarihi: 09.03.2023

Kabul tarihi: 11.09.2023

## ABSTRACT

**Aim:** It is known that pathologies related to capillaries, which are responsible for maintenance of implantation and placental nutrition, have effects on mechanisms underlying abortion. Matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP2 and MMP9) 2, which are members of MMP family, having key roles at organization of extracellular matrix and endometrial trophoblast implantation. The aim of this study was to investigate the frequencies of functional MMP2 -735 C>T, -1306 C>T and MMP9 -1562 C>T polymorphisms in spontaneous abortion (SA) materials.

**Materials and Methods:** Restriction fragment length polymorphism (RFLP) was used to analyze the genotypes of these polymorphisms. Study group consisted of samples collected from 80 SA specimens, and control group consisted of peripheral blood samples collected from 100 healthy subjects.

**Results:** There was no significant difference between SA samples and control group for MMP2 -735 C>T and MMP9 -1562 C>T polymorphisms. Frequency of heterozygous MMP2 -1306 C>T genotype was 2.2-fold higher in SA samples compared to control group ( $p=0.043$ ). Coexistence of normal MMP2 -735 C>T genotype and heterozygous -1306 C>T genotype was 3.7-fold higher in SA samples compared to control group ( $p=0.021$ ).

**Conclusion:** MMP2 -1306 C>T functional polymorphism have a role in spontaneous abortion. Further genetic studies on a larger number of SA samples and expression analysis of the genes may contribute to determining potential roles of MMP2 and MMP9 polymorphisms in SA.

**Keywords:** Spontaneous abortion, MMP2, MMP9, polymorphism, implantation.

## GİRİŞ

Gebeliğin görülebilen sık komplikasyonlardan birisi de spontan abortustur (SA) ve klinik olarak tanımlanmış gebeliklerin yaklaşık %10 kadarı SA ile sonuçlanır (1, 2). Kromozomal olarak normal olan embriyolarda abortusa neden olan desidual inflamatuvar reaksiyonu asıl tetikleyen mekanizma hala daha aydınlatılmayı beklemektedir ve etiyolojideki ana odak implantasyon sürecindeki adımlardır.

Endometriyal epitel hücrelerinin istilası ve sonrasında bu hücrelerin stromal kompartmana ulaşabilmesi için trofoblastik hücreler ekstrasellüler matriksin bazal membranını parçalamak durumundadır (3, 4).

Gelatinazlar olarak da bilinen MMP2 ile MMP9'nin desidua ve ekstrasellöz trofoblastlardaki ekspresyonu ve lokal aktivasyonu, erken gebelik döneminde gebeliğin devamı için oldukça önemli role sahiptir (5, 6, 7). Bu enzimler, erken gebelik döneminde özellikle sinsityotrofoblast invazyonunda görev yaparlar. İnsan trofoblast hücreleri, blastosistin endometriyuma implantasyonundan sonra MMP2 ve MMP9 üretir (8).

Daha önce yapılan çalışmalarda, erken spontan abortusu olan olgularda MMP2 ve MMP9 ekspresyon seviyelerinin farklı olduğu gözlenmiştir. Buradan yola çıkılarak da tekrarlayan spontan abortuslar ile bu enzimleri kodlayan genlerdeki fonksiyonel polimorfizmler arasında bir ilişkili olabileceği belirtilmiştir (9, 10, 11).

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) gen ekspresyonunu değiştirebilmektedir. MMP2 ve MMP9 genlerinin promotor bölgelerinde yer alan polimorfizmlerin genlerin transkripsiyonel aktivitesinde azalmaya yol açtığı bulunmuştur.

Çalışmamızda, ilk ve ikinci trimester SA örneklerinde MMP2 -735 C>T, MMP2 -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmlerinin genotip ve allel sıklıklarını araştırmayı hedefledik. Ayrıca bu araştırmada, literatürden farklı olarak, polimorfizmler direk olarak SA örneklerinde incelenmiş ve abortus ile sonuçlanmayıp sağlıklı doğumla sonuçlanmış kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu grubuna Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı arşivinde yer alan ve karyotip sonuçları normal bulunmuş olan 80 SA örneği dahil edilmiştir. Kontrol grubu için 50 kadın, 50 erkekte oluşan 100 sağlıklı birey planlanmıştır. Her bir bireye bilgilendirilmiş onam formu okutulmuş ve gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (Karar no: 09-7.1/48).

### DNA eldesi:

Abortus örneklerinin DNA eldesi için *High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics)* kullanılmıştır. Kontrol grubundan EDTA'lı tüplere 2 ml periferik kan örneği alınıp



*Magna Pure LC Robotic DNA Isolation Instrument (Roche Diagnostics)* ile DNA eldesi yapılmıştır.

#### Polimorfizmlerin allel ve genotip analizleri:

Polimorfizmlerin genotiplerinin belirlenmesi için restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi uygulanmıştır. Hedeflenen bölgelerin PCR ile amplifikasyonları sonrasında restriksiyon enzimleri ile kesim işlemleri yapılmıştır. PCR ürünleri *MMP2* -735 C>T polimorfizmi için *HinFI* enzimi ile 254 ve 46 bazlık fragmanlara, *MMP2* -1306 C>T polimorfizmi için *AccI* enzimi ile 103 ve 19 bazlık fragmanlara, *MMP9* -1562 C>T polimorfizmi için *SphI* enzimi ile 244 ve 192 bazlık fragmanlara kesilmiştir. Üç enzim de mutant allelleri kesmeye yönelik fonksiyona sahipti. Enzim kesimi işlemi takiben PCR ürünleri %4'lük agaroz jelde yürütülüp enzimlerin PCR ürünlerini kesip kesmediğine göre genotipler yapıldı.

#### İstatistiksel analiz:

Olgu ve kontrol grubu arasındaki genotip ve allel sıklık farklılıklarının istatistiksel analizi için *SPSS v.15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)* programı kullanıldı ve ki-kare testi yapıldı. Odd oranı değerleri hesaplandı ve risk skor tahmininde kullanıldı. Bağlantı eşitsizliği ve Hardy-Weinberg eşitliği *Helix-Tree SNP ve Variation Suite v.5.0.9 (Golden Helix, Bozeman, MT, USA)* kullanılarak hesaplandı. Bulunan sonuçlarda 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **SONUÇLAR**

Arşivden bulunan karyotip olarak normal spontan abortus örneklerinden 80 tanesi planlanan analiz için uygundu. Gebelik haftasına göre grupladığımızda, %85'i (68/80) ilk trimester, %15'i (12/80) ikinci trimester abortusu idi ve ortalama gebelik haftası 9,8 (6-20) hafta idi. Anne yaşı ortalaması 30,5 (20-44) yaş idi. Anne yaşının 35 yaş ve üzeri olduğu 65 (%81,3) ve 35 yaş altında olduğu 15 (%18,7) olgu vardı.

Polimorfizmlerin üçü de kontrol grubunda Hardy-Weinberg eşitliğine uyuyordu ( $p>0.05$ ). Spontan abortusların 12'si (%15) yardımcı üreme teknikleri ile oluşmuş gebeliklerdi. Ailelerin 46'sında (%57,5) ilk abortus, 34'ünde (%42,5) tekrarlayan abortus (ikinci veya üstü) idi.

#### *MMP2* -735 C>T polimorfizmi:

Abortus örneklerinde CC genotip sıklığı %61,3 (49/80); CT genotip sıklığı %35 (28/80); TT genotip sıklığı %3,7 (3/80) olarak bulundu.

Genotip dağılımları abortus örneklerinde ve kontrol grubunda benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo-1).

Allel sıklıklarına bakıldığında C alleli abortus örneklerinde %78,8 (126/160), kontrol grubunda %76 (152/200); T alleli ise sırasıyla %21,2 (34/160) ve %24 (48/200) oranında bulundu ve allel sıklıkları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-2).

#### *MMP2* -1306 C>T polimorfizmi:

Abortus örneklerinde CC genotip sıklığı %75 (60/80); CT genotip sıklığı %23,8 (19/80); TT genotip sıklığı %1,2 (1/80) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise CC genotip sıklığı %86 (86/100); CT genotip sıklığı %12 (12/100); TT genotip sıklığı %2 (2/100) idi. Heterozigot genotip (CT) abortus örneklerinde kontrol grubuna kıyasla 2,3 kat daha fazlaydı ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.043$ ) (Tablo-1).

Allel sıklıklarına bakıldığında C alleli abortus örneklerinde %86,9 (139/160), kontrol grubunda %92 (184/200); T alleli ise sırasıyla %13,1 (21/160) ve %8 (16/200) oranında bulundu. T allel sıklığı abortus örneklerinde kontrol grubuna kıyasla 1,7 kat daha fazla görülmekteydi, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-2).

#### *MMP9* -1562 C>T polimorfizmi:

CC genotipi abortus örneklerinde %77,5 (62/80), kontrol grubunda %73 (73/100); CT genotipi ise sırasıyla %22,5 (18/80) ve %27 (27/100) bulundu. TT genotipine iki grupta da rastlanmadı. CC ve CT genotip sıklıkları iki grup arasında benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo-1).

Allel sıklıklarına bakıldığında C alleli abortus örneklerinde %88,8 (142/160), kontrol grubunda %86 (172/200); T alleli ise sırasıyla %11,2 (18/160) ve %14 (28/200) oranında bulundu. Allel sıklıkları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-2).

Üç polimorfizm için genotip sıklıkları anne yaşı, abortusun haftası ve abortus sayısına göre ayrı ayrı gruplandı ve hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

#### Kombine genotipler arasındaki ilişki:

*MMP2* ve *MMP9* genlerindeki üç polimorfizm için birlikte görüme durumlarına bakıldığında, *MMP2* -735 C>T için normal genotip (CC), *MMP2* -1306 C>T için heterozigot (CT) genotip ve *MMP9* -1562 C>T için normal (CC) genotipin birlikte

olması abortus örneklerinde kontrole kıyasla 2,7 kat daha fazla; *MMP2* -735 C>T için normal genotip (CC), *MMP2* -1306 C>T için heterozigot (CT) genotip ve *MMP9* -1562 C>T için heterozigot (CT) genotipin birlikte olması 6,8 kat daha fazla; *MMP2* -735 C>T için homozigot genotip (TT), *MMP2* -1306 C>T için normal (CC) genotip ve *MMP9* -1562 C>T için normal (CC) genotipin birlikte olması 4,1 kat daha fazla görüldü. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-3).

Üç polimorfizm için birleşik genotipler ve abortusun ICSI gebeliği olup olmadığı

karşılaştırıldığında, -1306 C>T polimorfizminin heterozigot, diğer iki polimorfizmin normal olduğu durumda ICSI gebeliği olanlarda abortus riski 8,3 kat artmış olarak saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,023$ ).

Polimorfizmlerin birleşik genotiplerine ikili olarak baktığımızda, -735 C>T polimorfizminin normal, -1306 C>T polimorfizminin heterozigot olduğu durumda abortus riskinin 3,7 kat artmış olduğu gözlemlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,021$ ).

**Tablo-1.** *MMP2* -735 C>T, -1306 C>T ve *MMP9* -1562 C>T polimorfizmlerinin abortus ve kontrol gruplarındaki genotip frekansları.

Polimorfizm	Genotip	Grup				p değeri	OR	%95 CI		p değeri
		Abortus		Kontrol				En alt Limit	En üst Limit	
		n	%	n	%					
<i>MMP2</i> -735 C>T	CC	49	61,3	56	56,0	1,000	-	-	-	
	CT	28	35,0	40	40,0	0,774	0,432	1,482	0,845	
	TT	3	3,7	4	4,0	0,875	0,183	4,019	0,495	
	Toplam	80	100,0	100	100,0					
<i>MMP2</i> -1306 C>T	CC	60	75,0	86	86,0	1,000	-	-	-	
	CT	19	23,8	12	12,0	0,111	<b>2,269</b>	1,026	5,022	<b>0,043</b>
	TT	1	1,2	2	2,0	0,717	0,064	8,084	0,788	
Toplam	80	100,0	100	100,0						
<i>MMP9</i> -1562 C>T	CC	62	77,5	73	73,0	0,604	0,785	0,395	1,558	0,489
	CT	18	22,5	27	27,0					
	Toplam	80	100,0	100	100,0					

(MMP: Matriks metalloproteinaz; OR: Odd ratio)

**Tablo-2.** *MMP2* -735 C>T, -1306 C>T ve *MMP9* -1562 C>T polimorfizmlerinin abortus ve kontrol gruplarındaki allel frekansları.

Polimorfizm	Allel	Grup				p değeri	OR	%95 CI	
		Abortus		Kontrol				En alt	En üst
		n	%	n	%				
<i>MMP2</i> -735 C>T	C	126	78,8	152	76,0	0,613	0,854	0,519	1,407
	T	34	21,2	48	24,0				
	Toplam	160	100,0	200	100,0				
<i>MMP2</i> -1306 C>T	C	139	86,9	184	92,0	0,119	1,737	0,874	3,452
	T	21	13,1	16	8,0				
	Toplam	160	100,0	200	100,0				
<i>MMP9</i> -1562 C>T	C	142	88,8	172	86,0	0,526	0,779	0,414	1,466
	T	18	11,2	28	14,0				
	Toplam	160	100,0	200	100,0				

(MMP: Matriks metalloproteinaz; OR: Odd ratio).

**Tablo-3.** Tüm polimorfizmlerin abortus ve kontrol gruplarında kombine genotip frekansları.

-735 C>T/-1306 C>T/-1562 C>T	Grup				OR	%95 CI		p değeri
	Abortus		Kontrol		OR	En alt limit	En üst limit	
	n	%	n	%				
CC/CC/CC	28	37,3	38	38,0	1,000	-	-	-
CC/CC/CT	7	9,3	12	12,0	0,792	0,276	2,267	0,663
CC/CT/CC	8	10,7	4	4,0	<b>2,714</b>	0,743	9,917	0,131
CC/CT/CT	5	6,7	1	1,0	<b>6,786</b>	0,751	61,353	0,088
CC/TT/CC	1	1,3	1	1,0	1,357	0,081	22,643	0,832
CT/CC/CC	17	22,7	24	24,0	0,961	0,436	2,118	0,922
CT/CC/CT	5	6,7	8	8,0	0,848	0,251	2,871	0,791
CT/CT/CC	0	0,0	4	4,0	-	-	-	-
CT/CT/CT	1	1,3	3	3,0	0,452	0,045	4,581	0,502
CT/TT/CC	0	0,0	1	1,0	-	-	-	-
TT/CC/CC	3	4,0	1	1,0	<b>4,071</b>	0,402	41,232	0,235
TT/CC/CT	0	0,0	3	3,0	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100,0</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>				

(OR: Odd ratio)

### TARTIŞMA

Başarılı endometriyal implantasyon için proteolitik süreçlerin sorunsuz ilerlemesiyle başarılı embriyo invazyonu gerekir. Bu aşamalarda görevli olan matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve plazminojen aktivatörleri, bazal membranın kollajen IV'ünü parçalamada ve maternal dolaşımdaki trofoblastlara nüfuz etmede oldukça önemlidir (5-8). Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), çinko bağımlı endopeptidaz ailesindedir ve jelatinazlar olarak adlandırılan MMP2 ve MMP9, embriyonel implantasyon ve hücre dışı matris (ECM) yeniden organizasyonu için hız sınırlayıcı enzimlerdir (8). Matriks metalloproteinazların aktivasyon ve inhibisyon dengesi değişirse reproduktif problemler ortaya çıkabilir. Çalışmalar, MMP2, MMP9 ve inhibitörlerinin (TIMP'ler) bozulmuş enzim seviyelerinin kısırılık, kendiliğinden düşük (SA) ve idiyopatik tekrarlayan kendiliğinden düşük (IRSA) gibi doğurganlık sorunlarına yol açabileceğini göstermiştir (9, 11, 12).

Nissi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, devam eden gebelikleri olan 129 hastada ve spontan erken düşüğü olan 89 hastada serum MMP9 ekspresyon seviyeleri bakılmıştır. Sonucunda, abortus olan hastalarda MMP9 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.0001$ ). Elde ettikleri sonuçların ışığında yazarlar, MMP9'un spontan erken düşüklüklerde rol

oynayabileceği konusunda görüş bildirmişlerdir (9). Takip eden yıllarda yapılan bir çalışmada, 30 erken spontan düşük ve 20 istenen düşük örneğinin villus dokularında MMP9 ve TIMP3 mRNA ekspresyonları incelenmiş; kendiliğinden düşük yapan grubun MMP9 mRNA ifade düzeyi ve MMP9/TIMP3 mRNA oranı diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (10). Bunun dışında, Chen ve arkadaşları, infertil kadınlarda MMP2 ve MMP9 aktivasyonunun fertil kadınlara göre daha yüksek olması nedeniyle MMP aktivitesinin endometriyal implantasyon için biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (12).

Bazı fonksiyonel polimorfizmler enzim seviyelerini değiştirebilir. Örneğin MMP2 -735 C>T, MMP2 -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmleri genlerin promotör bölgelerinde yer alan, fonksiyonel oldukları bilinen polimorfizmlerdir. Bu polimorfizmlerin mutant genotipleri nedeniyle, işlevsiz MMP2 ve MMP9 proteinleri oluşabilir ve işlevi etkilenen proteinler kusurlu endometrial implantasyona yol açabilir.

Bu çalışmada, spontan abortus örnekleri ve sağlıklı kontroller arasında MMP2 -735 C>T, MMP2 -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmlerinin genotipik farklılıklarını belirlemeyi ve mutant genotiplerin abortus etiyojisi ile ilişkisi olup olmadığını saptamayı amaçladık. Çalışmamızın güçlü yanlarından biri doğrudan abortus örneklerinden bu

polimorfizmlerin genotiplerini araştıran ilk çalışma olmasdır.

Pereza ve arkadařları, idiyopatik tekrarlayan spontan dūřuk (IRSA) olgularında beř MMP gen promotör bōlge polimorfizmini (MMP1 -1607 1G/2G, MMP2 -735 C>T, MMP2 -1306 C>T, MMP3 -1612 5A/6A ve MMP9 -1562 C>T) analiz etmiřler ve en az ũc tekrarlayan dūřuk yapmıř 149 çift ve 149 fertil çift arasında MMP 2 -735 CT ve MMP9 -1562 CC genotip frekansları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuřtur. Sonuç olarak arařtırmacılar MMP2 -735 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmlerinin IRSA oluřumu ile iliřkili olabileceđini belirtmiřlerdir (11).

Li ve arkadařları, 129 tekrarlayan spontan dūřuk (RSA) vakasında ve 116 kontrolde MMP2 ve MMP9 promotör bōlge polimorfizmlerini incelemiřler ve sonuçlara gōre, MMP2 geni rs243865 (-1306 C>T) polimorfizminin CT genotipi ve T aleli, RSA riskinin artmasıyla anlamlı řekilde iliřkili bulunmuřtur. Ek olarak, MMP9 geninin rs3918242 (-1562 C>T) polimorfizmi RSA olgularında istatistiksel olarak daha yōksek saptanmıřtır. Sonuç olarak yazarlar, MMP2 rs243865 ve MMP9 rs3918242 polimorfizmlerinin in popōlasyonundaki RSA vakaları ile önemli ölçūde iliřkili olduđunu belirtmiřlerdir (13).

Ramu ve arkadaşlarının bulgularına gōre, IRSA çiftleri ile kontrol grubu arasında MMP2 -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmlerinin genotipleri açısından aksine bir fark bulunmamıştır (14). Çalışma az sayıda vaka (35 IRSA ifti) ve kontrol (35 fertil çift) grubunu içerdiğinden, vaka sayısının fazla olmasının sonuçları değiştirebileceğinden bahsedilmiştir.

Çalışmamızda, 80 SA örneği ve 100 sağlıklı kontrolü MMP2 -735 C>T, -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmleri açısından inceledik.

Abortus örnekleri ve kontrol grubu arasında ũc polimorfizmin genotipleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken, MMP2 -1306 CT genotipi SA grubunda kontrole gōre 2,2 kat daha fazlaydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgumuz, literatūrde tekrarlayan SA ve MMP polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi içeren çalışmalardaki verilerden MMP2 -1306 C>T polimorfizminin SA ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, iki MMP2 gen polimorfizmi için yapılan kombine genotip analizlerine gōre SA örneklerinde MMP2 -735 CC ve MMP2 -1306 CT genotiplerinin birlikteliği kontrol grubuna gōre 3,7 kat daha fazlaydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu veri, literatūr verilerine paralel olarak, MMP2 -1306 C>T polimorfizminin abortus mekanizması üzerindeki etkisine işaret ediyor olabilir.

Gremlich ve arkadaşlarının in utero bōyüme geriliği (IUGR) olan 44 fetūs ve 98 sağlıklı fetüste yaptığı araştırmada, MMP2 -1306 C>T, MMP9 -1592 C>T ve MMP9 CA tekrar polimorfizmleri araştırılmış ve MMP2 -1306 C>T polimorfizmi IUGR'li olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (15).

#### **SONUÇ**

Çalışmamızda, 80 SA'nın 12'si (%15) abortus destekli ũreme tekniği (YÜT) gebeliği ile sonuçlanmıştır ve MMP2 -735 CC, MMP2 -1306 CT ve MMP9 -1562 CC genotiplerinin birlikteliği bu grupta 8,3 kat daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu MMP dōzeylerinin hem infertilite hem de SA üzerindeki önemini gōsteriyor olabilir.

MMP2 ve MMP9 genlerindeki fonksiyonel polimorfizmlerden MMP2 -1306 C>T polimorfizmi spontan abortuslar üzerinde daha fazla etki gōsteriyor olabilir.

**ıkar atışması:** Yazarlar, bu çalışma ile ilgili çıkar atışması bildirmemiştir.

#### **Kaynaklar**

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, ve ark. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021; 397 (10285): 1658-67.
2. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125(5):1258-67.
3. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development*. 2023; 150 (10): dev201507.
4. Huang HY. The cytokine network during embryo implantation. *Chang Gung Med J*. 2006; 29 (1): 25-36.
5. Knapinska A, Fields GB. Chemical biology for understanding matrix metalloproteinase function. *ChemBiochem* 2012; 13 (14): 2002-20.

6. Hisamatsu Y, Murata H, Tsubokura H, Hashimoto Y, Kitada M, Tanaka S, Okada H. Matrix Metalloproteinases in Human Decidualized Endometrial Stromal Cells. *Curr Issues Mol Biol* 2021 ;43 (3): 2111-23.
7. Sharma S, Godbole G, Modi D. Decidual Control of Trophoblast Invasion. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75 (3): 341-50.
8. Yılmaz F, Tekmen I. İmplantasyon Sürecinde Embriyo, Endometriyum Farklanması ve Moleküler Yolaklar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2019; 39 (2): 212-20.
9. Nissi R, Talvensaari-Mattila A, Kotila V, Niinimäki M, Järvelä I, Turpeenniemi-Hujanen T. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 2.
10. Jiang G, Qi Y. Detection of MMP-9 and TIMP-3 mRNA expression in the villi of patients undergoing early spontaneous abortion: A report of 30 cases. *Exp Ther Med* 2015; 9 (5): 1939-43.
11. Perez N, Ostojić S, Volk M, Kapović M, Peterlin B. Matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 functional single-nucleotide polymorphisms in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Reprod BioMed Online* 2012; 24 (5): 567–75.
12. Chen J, Khalil RA. Matrix metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 148: 87-165.
13. Li L, Liu J, Qin S, Li R. The association of polymorphisms in promoter region of MMP2 and MMP9 with recurrent spontaneous abortion risk in Chinese population. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (40): e12561.
14. Ramu D, Venkatesan V, Paul SFD, Koshy T. Genetic variation in matrix metalloproteinase MMP2 and MMP9 as a risk factor for idiopathic recurrent spontaneous abortions in an Indian population. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34 (7): 945-9.
15. Gremlich S, Nguyen D, Reymondin D, Hohlfeld P, Vial Y, Witkin SS, Gerber S. Fetal MMP2/MMP9 polymorphisms and intrauterine growth restriction risk. *Journal of Reproductive Immunology*, 2007, 23:143–51.

## Bir üniversite hastanesi adli kuruluna yönlendirilen velayet davalarının on yıllık geriye dönük incelenmesi

*Ten-Year retrospective analysis of child custody cases referred to child and adolescent psychiatry outpatient clinic in the province of Izmir*

Birsen Şentürk Pılan<sup>1</sup>  Öykü Akkaş<sup>1</sup>  Ahsen Kaya<sup>2</sup>  Tezan Bildik<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Adli Kurulu'nda velayet davası nedeniyle değerlendirilen olguların sosyodemografik özelliklerinin, mahkeme istem konusunun, adli kurul rapor sonuçlarının ve ruhsal durumlarının incelenerek literatür eşliğinde tartışılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı'na Ocak 2011-Aralık 2021 tarihleri arasında velayet nedeniyle yönlendirilen 77 olgunun dosya bilgileri geriye dönük incelenmiştir. Olguların sosyodemografik özellikleri, aile yapıları, adli heyet raporları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Olguların %62,3'ü (n= 48) kızdır. Yaş ortalamaları 9.09 ±3.79 'tur. Olguların %26'sının (n=20), annelerin %13,6'sının (n= 9), babaların ise %12,1'inin (n= 8) en az bir psikiyatrik tanısı mevcuttur. Olguların % 72,7 'sinin velayet, %27,3 'ünün kişisel ilişki düzenlenmesi açısından değerlendirilmesi istenmiştir. Boşanma davalarının %27,3'ünün halen sürmekte olduğu, çocukların velayetinin/geçici velayetinin çoğunlukla (%92,2) annelerde olduğu ve olguların büyük çoğunluğunun (%84,4) anne ile birlikte yaşadığı belirlenmiştir. Rapor sonuçlarına göre velayetin çoğunlukla (%64,3) anneye verilmesi, dört (%7,1) olguda tekrar değerlendirmenin uygun olacağı kanaatine varıldığı görülmüştür.

**Sonuç:** Velayet ve kişisel ilişki kararı, çocuğun yüksek yararı gözetilerek dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir. Boşanma sürecinde çocukların özel ihtiyaçlarının fark edilmesi sonraki yaşamlarında olumsuz sonuçların önlenmesi için önemlidir. Bu nedenle farklı meslek gruplarının objektif ve bilimsel ölçütlere göre, iş birliği içerisinde değerlendirme yapması oldukça önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, ebeveyn, boşanma, velayet, kişisel ilişki.

**NOT:** Bu çalışma, 10-13 Mayıs 2023 tarihleri arasında İstanbul'da gerçekleştirilen 32. Ulusal Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to determine the demographic and clinical features of child custody cases referred for forensic examination to our child and adolescent psychiatry outpatient clinic.

**Materials and Methods:** File information of 77 cases who referred to Ege University, Child and Adolescent Psychiatry Department between January 2011 and December 2021 were reviewed retrospectively. Their sociodemographic features, family structures and forensic reports were evaluated.

Sorumlu yazar: Öykü Akkaş  
Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: droykuakkas@gmail.com  
Başvuru tarihi: 13.03.2023 Kabul tarihi: 18.09.2023

**Results:** 62.3% (n= 48) of the cases were female. The mean age was 9.09 ±3.79 years. 26% of the cases (n=20), 13.6% of the mothers (n= 9) and 12.1% of the fathers (n= 8) had at least one psychiatric diagnosis. 72.7% of the cases were asked to be evaluated in terms of custody and 27.3% in terms of personal relationship arrangement. It was determined that 27.3% of the divorce cases are still ongoing, the custody/temporary custody of the children is mostly (92.2%) of the mothers, and the majority of the cases (84.4%) live with the mother. According to the results of the report, it was concluded that custody was mostly (64.3%) given to the mother, re-evaluation would be appropriate in four (7.1%) cases.

**Conclusion:** The custody and personal relationship decision requires careful consideration, taking into account the best interests of the child. Recognizing the special needs of children during the divorce process is important to prevent negative consequences in their later lives. For this reason, it is very important for different professional groups to evaluate in cooperation according to objective and scientific criteria.

**Keywords:** Child, parents, controversial divorce, custody, personal relationship.

**NOTE:** This study was presented as a poster presentation at the 32. National Child and Adolescent Mental Health and Diseases Congress held in İstanbul/Turkey between May 10 and 13 2023.

## GİRİŞ

Modern toplumun sık görülen krizlerinden biri olan boşanma, kurulan evlilik ilişkisinin mahkeme kararı ile sona erdirilmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Çocuk sahibi olan çiftler için süreç daha farklı işlemekte, eşlerin yanı sıra halen ruhsal ve bedensel gelişimleri devam etmekte olan çocukları da ilgilendiren bir durum haline gelmektedir (2, 3).

Boşanma; psikolojik, sosyal ve ekonomik değişikliklerin ortaya çıktığı, hem çocuk hem ebeveynler için uyum sağlanması oldukça zor olabilen bir süreçtir (4). Ebeveynler için yeni bir düzen kurma, eski eşle ve çocuklarla yeni ilişki biçimleri geliştirme gibi problemler ortaya çıkarken; bazı anneler için bu sorunlara ekonomik problemler de eklenmektedir (5). Çocuklar açısından baktığımızda ise özellikle boşanmayı izleyen ilk bir yılda sıklıkla uyum sorunlarının görüldüğü dikkati çekmektedir (6). Kısa dönemde çocuklarda ortaya çıkan bu sorunlar içe çekilme, artmış kontrol, depresyon, kaygı bozuklukları gibi içe atım sorunları; karşıt olma karşı gelme bozukluğu, uyum sorunları, davranış sorunları ve duyu düzenlenmesinde bozukluk gibi dışa vurum sorunları olarak karşımıza çıkmaktadır (7–9). Boşanmanın neden olduğu sorunların genellikle iki yıl içinde normale döndüğü ancak bazı olguların erişkinlikte depresyon, kaygı, intihar girişimi, alkol, sigara ve madde kullanım oranlarında artış gibi sorunlarla mücadele ettiği bilinmektedir (10).

Müşterek çocuğu olan eşler için çocuğun hukuki sorumluluğunu kimin üstleneceği, çocuğa kimin bakım vereceği yani velayetin kimde olacağı

boşanma sürecinin en önemli konularından biridir (10). Çocuğun yüksek yararını gözetmek, korunmasını sağlamak için velayet kararı verilmeden önce ebeveynlerin çocuğun refahını sağlayıp sağlayamayacağı, ihtiyaçlarını karşılayıp karşılayamayacağı, çocuğu hastalık, kaza, istismardan koruyup koruyamayacağı, çocuğa uygun bakımı verip veremeyeceği gibi durumları içeren ebeveynlik kapasitesinin değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmeler için aile mahkemesi bilirkişi olarak adli çocuk ve ergen psikiyatristinden görüş isteyebilir (11). Burada bilirkişiden beklenen objektif bilgi ve görüşlerinden oluşan bir rapor düzenleyerek mahkemenin velayet konusunda karar vermesine yardımcı olmaktır. Düzenlenecek rapor velayetin kime verilmesi gerektiğini belirtmekten çok anne-babaların ebeveynlik kapasitelerini ortaya koyar (12).

Mahkemeden velayet davalarıyla ilgili değerlendirme isteği geldiğinde, değerlendirme öncesinde her iki taraftan yasal belgeler istenmeli; tıbbi, eğitimle ilgili ve varsa psikiyatrik kayıtlar okunmalıdır. Anne, baba ve çocuklarla ayrı ayrı görüşülmeli, gerektiğinde tüm aile üyeleri hep birlikte görüşmeye alınmalıdır. Çocuk ve aile ile ilgili mümkün olduğunca çok kaynaktan bilgi alınmalı, yeterli bilgi alınmadığı durumlarda ev, okul ziyaretleri yapılmalı, çocuğun ve ebeveynlerin yaşam koşulları değerlendirilmeli, sosyal çevreleri incelenmelidir. Değerlendirmelerde çocuklara yaşlarına uygun ölçme ve değerlendirme teknikleri uygulanmakta, ebeveynlerin ruhsal muayenesi için erişkin psikiyatriden konsültasyon istenmektedir. Yapılan

tüm değerlendirmeler göz önüne alınarak adli kurulda nihai bir kanaate varılmakta, adli rapor düzenlenerek bu karar ilgili mahkemeye sunulmaktadır (12).

Bu çalışmanın amacı, Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Adli Kurulu'nda velayet davası nedeniyle değerlendirilen olguların sosyodemografik özelliklerinin, mahkeme istem konusunun, adli kurul rapor sonuçlarının ve ruhsal durumlarının incelenerek literatür eşliğinde tartışılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma kapsamında Ocak 2011-Aralık 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı'na velayet nedeniyle yönlendirilen, adli kurulumuzda değerlendirilmesi ve adli raporu tamamlanmış 77 olgu dahil edilmiştir. Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.02.2022 tarihli 22-2.1T/46 karar no.lu etik kurul onayı alındıktan sonra belirtilen on iki aylık süre içinde adli değerlendirme için tarafımıza yönlendirilen 90 olgunun dosyaları ve adli raporları geriye dönük olarak incelenmiştir. Eksik veri olması sebebiyle 13 olgu çalışmaya dahil edilmemiştir. 77 olgunun yaş, cinsiyet, eğitim durumları, psikiyatrik tanıları, aile yapıları, ebeveynlerin psikiyatrik tanıları, tarafımıza yönlendirilme sebepleri, fiziksel ve cinsel istismar iddiaları, adli heyet rapor sonuçları değerlendirilmiştir.

Ege Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Adli Kurulu üç adli tıp uzmanı, bir çocuk ve ergen psikiyatristi, bir çocuk nöroloğundan oluşan multidisipliner bir kuruldur. Adli merciler tarafından yönlendirilen olgular önce çocuk ve ergen ruh sağlığı adli polikliniğinde değerlendirilmektedir. Burada çocuk ve ergen psikiyatristi tarafından olgular ve ebeveynlerle ayrı ayrı görüşmeler yapılmaktadır. Tüm olgulara yaşlarına ve gelişim düzeylerine göre psikometrik ve projektif testler psikologlar tarafından uygulanmaktadır. Sosyal hizmet uzmanı tüm ebeveynlerle aile görüşmesi yapmakta, ihtiyaç varsa okul görüşmesi yapmaktadır. Tüm ebeveynlerden psikiyatri bölümünden heyet raporu istenmektedir. İncelemeleri ve istenen belgeleri tamamlanan olgular adli kurul tarafından değerlendirildikten sonra adli rapor düzenlenerek ilgili mahkemeye iletilmektedir.

Veriler, tanımlayıcı istatistik yöntemi kullanılarak SPSS (Statistical Package Program for Social Science) 22.0 programı ile analiz edilmiştir.

Sürekli veriler için ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı (n) ve yüzdeler (%) kullanılmıştır.

## BULGULAR

Olguların yaş ortalaması  $9.09 \pm 3.79$  (1-18 yaş), annelerin yaş ortalaması  $36.98 \pm 7.31$  (21-56 yaş), babaların yaş ortalaması  $40.64 \pm 6.96$  (25-61 yaş) olup sosyodemografik özellikleri Tablo-1 'de sunulmuştur.

Olguların ruhsal durumları incelendiğinde, 20 tanesinin (%26) Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatiksel El Kitabı-5 (DSM-5) kriterlerini karşılayan en az bir psikiyatrik tanısının mevcut olduğu, 10 tanesinin psikotrop kullanmakta olduğu, en sık kullanılan psikotropaların ise stimulanlar, antipsikotikler ve antidepresanlar olduğu görülmüştür. Değerlendirme sırasında tüm anne ve babalar erişkin psikiyatriye yönlendirilmiş olup yapılan klinik ve psikometrik değerlendirmeler sonucunda annelerin %13,6'sı (n: 9), babaların %12,1'i (n: 8) DSM-5 tanı kriterlerini karşılayan en az bir psikiyatrik tanı almıştır. Olguların, annelerin ve babaların psikiyatrik tanılarının ayrıntıları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Değerlendirilen dosyalarda boşanma davalarının %27,3'ünün devam etmekte olduğu, çocukların velayetinin/geçici velayetinin büyük oranda (%92,2) annelere verildiği ve olguların büyük çoğunluğunun (%84,4) anne ile birlikte yaşadığı belirlenmiştir. Değerlendirilen velayetlerde; adli olguların %45,5'inde (n:35) çocukların hem anneleri hem de babaları ile düzenli görüştüğü, %24,7'sinin (n:19) anne ile düzenli görüşmediği, %29,9'unun (23) baba ile düzenli görüşmediği saptanmıştır. Olguların ebeveynlerini en uzun görmediği sürenin çoğunlukla 0-6 ay arasında olduğu, altı olgunun ise iki yılı aşkın süredir diğer ebeveynini görmediği saptanmıştır.

Tüm olgulara yaşlarına ve gelişim düzeylerine uygun psikometrik ve projektif testler psikologlar tarafından uygulanmıştır. Elli yedi olguya Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WÇZÖ-R) uygulanmış, sözel IQ ortalaması  $98,61 \pm 2,45$ , performans IQ  $102,41 \pm 2,72$ , total IQ ortalaması  $100,69 \pm 2,59$  olarak sonuçlanmıştır. Yirmi olguya ise yaş ve gelişim düzeyine uygun olarak Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) uygulanmış genel gelişim düzeyi ortalaması  $54,75 \pm 13,8$ , dil bilişsel gelişim düzeyi ortalaması  $54,10 \pm 15,0$ , ince motor gelişim düzeyi  $50,05 \pm 15,4$ , kaba motor gelişim



düzeyi ortalaması 49,90± 8,4, sosyal beceri özbakım becerileri düzeyi ortalaması 51,00±12,5 bulunmuştur. Yetmiş üç olguya yaş düzeylerine göre Çocuk Algı Testi (CAT) ya da Tematik Algı Testi (TAT) uygulanmıştır, en sık görülen temalar sırasıyla üzüntü-mutsuzluk (%74,0), sevgi-güven

ihtiyacı (%72,6), korku-tehdit algısı (%64,4), terk edilme- yalnızlık algısı (%56,2), depresyon-anksiyete (%53,4), saldırganlık (%38,4), suçluluk-pişmanlık (%27,4), başa çıkma becerilerinde bozulma (%21,6), olumsuz benlik algısıdır (%15,1).

**Tablo-1.** Olguların ve anne-babalarının sosyodemografik özellikleri.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	48	62,3
	Erkek	29	37,7
Kardeş sayısı	0	3	3,9
	1	31	40,3
	2	29	37,7
	3	12	15,6
	4ve fazlası	2	2,6
Psikiyatrik tanı	var	20	26,0
	yok	57	74,0
Kronik fiziksel hastalık	var	7	9,1
	yok	70	90,9
Yaşına uygun eğitim devamı	var	67	87,0
	yok	10	13,0
Eğitimine devam edenlerin eğitim düzeyi	Anaokulu	13	19,4
	İlkokul	27	40,3
	Ortaokul	19	28,4
	Lise	8	11,9
Özel eğitim desteği	var	6	92,2
	yok	71	7,8
Annelerin eğitim durumu	Okur yazar değil	1	1,5
	İlkokul	10	15,2
	Ortaokul	7	10,6
	Lise	19	28,8
	Lisans	29	43,9
Annelerin iş durumu	Çalışıyor	36	54,5
	Çalışmıyor	28	42,4
	Emekli	2	3,0
Babaların eğitim durumu	okur yazar değil	1	1,5
	İlkokul	5	7,6
	Ortaokul	5	7,6
	Lise	28	42,4
	Lisans	27	40,9
Babaların iş durumu	Çalışıyor	61	92,4
	Çalışmıyor	3	4,5
	Emekli	2	43,0

**Tablo-2.** Olguların, anne ve babaların psikiyatrik tanıları.

<b>Olguların Psikiyatrik Tanıları</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>	*
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	11	14,3	
Hafif Düzeyde Zihinsel Yetersizlik	5	6,5	
Otizm Spektrum Bozukluğu	4	5,2	
Major Depresif Bozukluk	3	3,9	
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	3	3,9	
Davranım Bozukluğu	2	2,5	
Artikülasyon Bozukluğu	2	2,5	
Anksiyete Bozukluğu	1	1,2	
Çocuklukta Başlayan Akıcılık Bozukluğu	1	1,2	
<b>Annelerdeki psikopatolojiler</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>	†
Anksiyete Bozukluğu	4	6,0	
Major Depresif Bozukluk	2	3,0	
Bipolar Bozukluk	2	3,0	
Sınır Düzeyde Mental Kapasite	2	3,0	
Madde Kullanım Bozukluğu	2	3,0	
Alkol Kullanım Bozukluğu	1	1,5	
<b>Babalardaki psikopatolojiler</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>	†
Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu	2	3,0	
Alkol Kullanım Bozukluğu	2	3,0	
Bipolar Bozukluk	1	1,5	
Major Depresif Bozukluk	1	1,5	
Madde Kullanım Bozukluğu	1	1,5	
Antisosyal Kişilik Bozukluğu	1	1,5	
Sınır Düzeyde Mental Kapasite	1	1,5	

\* Bazı olgularda birden fazla psikiyatrik tanı vardır. Yüzdeler toplam vaka sayısı üzerinden hesaplanmıştır (n=77).

†, Bazı olgularda birden fazla psikiyatrik tanı vardır. Yüzdeler toplam ebeveyn sayısı üzerinden hesaplanmıştır (n=66).

İncelenen olguların altısının cinsel istismara, yirmi dördünün ise fiziksel istismara uğradığı iddia edilmiştir. Cinsel istismar iddialarının beşinin baba tarafından, bir tanesinin dayı tarafından olduğu; fiziksel istismar iddialarının ise on beşinin baba tarafından, sekizinin anne tarafından olduğu belirtilmiştir ancak olguların hiçbirinde istismar iddiasını destekleyen bulgu tespit edilmediği dosya bilgilerinde görülmüştür.

Olguların % 72,7'sinin velayet sebebiyle, %27,3'ünün kişisel ilişki düzenlenmesi açısından değerlendirilmesi istenmiştir. İncelenen raporlar sonucunda velayetin çoğunlukla (%64,3) anneye verilmesinin uygun olacağı yönünde kanaat bildirilmiştir. İki olguda ayrıntılı sosyal inceleme raporu sonrası tekrar değerlendirmenin uygun olacağına, bir olguda ise çocuğun yönlendirmeye açık olması ve okuldan alınan bilgiler doğrultusunda çocuğun olmayan olayları olmuş

gibi anlatması sebebiyle refakatçisiz çocuk psikiyatri servisinde yatarak gözlemi sonrası rapor düzenlenmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır. Sadece iki olgunun baba ile kişisel ilişkisinin kaldırılması yönünde kanaat belirtilmiş, bu olgulardan bir tanesinin babasının bipolar bozukluk tanılı olduğu ve düzenli takibe gitmediği öğrenilmiştir. Diğer olgunun ise babası tarafından cinsel istismara maruz kaldığı iddia edilmiş, cinsel istismarı destekleyen açık kanıt bulunamamış ancak çocuğun yüksek yararı gözetilerek baba ile kişisel ilişkisinin kaldırılmasının uygun olacağı şeklinde kanaate varılmıştır.

Ebeveynler tarafından cinsel istismar iddiası bulunan bir dosyada, velayet/kişisel ilişki düzenlenmesi hakkında rapor düzenlenmesinin yanı sıra ebeveyn yabancılaştırma sendromu (EYS) olup olmadığının da değerlendirilmesi

istenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda olgunun istismara uğrayıp uğrayamadığı, bu durumun EYS ile ilgili olup olmadığı ile ilgili kesin bir kanaate varılamamıştır.

## TARTIŞMA

Araştırmada, Ocak 2011-Aralık 2021 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı'na velayet nedeniyle yönlendirilen olguların adli dosyaları, adli raporları incelenerek elde ettiğimiz bulgular ile literatürdeki bulgular karşılaştırılarak tartışılmıştır.

Araştırmamızda incelenen dosyalarda velayetin büyük oranda annelere verilmesi yönünde görüş bildirilmiştir. Literatürdeki benzer çalışmalar, velayetin genelde anneler tarafından talep edildiğini ve mahkeme tarafından da velayetin çoğunlukla anneye verildiğini göstermektedir. Toplumun kadınlara atfettiği rol, kadınların evde çalışarak ev işleri ve çocukların bakımlarıyla ilgilenmesi gerektiği görüşü velayetin annelere verilmesinin daha uygun olacağını düşündürmektedir. Ayrıca kadınların daha sık velayet talebinde bulunması, toplumsal rollerle ters düşmemek ve toplum tarafından ayıplanmamak ile ilişkilendirilebilir (13, 14).

Çekişmeli boşanmalarda eşler, çatışmalarını çocuğu kullanarak devam ettirebilmekte ve velayeti almayan ebeveyn ile çocuğun görüşmesinde aksaklıklar olabilmektedir (15). Kaljmin'in (2013) araştırmasında boşanmanın çocuk ile anne-baba arasındaki ilişkiyi etkilediği, velayeti alan ebeveyn ile ilişkilerin güçlenirken, velayeti alamayan ebeveyn ile ilişkilerin zayıfladığı; baba-çocuk ilişkisinin bu süreçten daha olumsuz etkilendiği sonucuna varılmıştır (16). Başka bir çalışmada ise boşanmanın baba-çocuk ilişkisini olumsuz etkilediği, aralarındaki yakınlığı azalttığı, anne ve çocuk arasındaki yakınlıkta ise azalma olmadığı saptanmıştır (17). Literatürün aksine araştırmamızda olguların büyük çoğunluğunun her iki ebeveyni ile düzenli görüştüğü, düzenli görüşme sağlanamayan olgularda ise literatüre benzer şekilde babalarını düzenli olarak görmeyen çocukların, annelerini düzenli olarak görmeyen çocuklara göre daha fazla olduğu saptanmıştır.

Bernet ve arkadaşları, ebeveynlerin birbirleri hakkında kötüleme amaçlı konuşmasını, ebeveyn ilişkisinde yüksek çatışma olmasını, eş ilişkisindeki sorunları ve şiddeti; anne-baba ilişkisindeki sorunlar olarak belirtmiştir. Bu

sıkıntılarının çocuklarda öfke, kaygı, tehdit, depresif duygudurum, posttravmatik stres belirtileri gibi duygusal belirtileri arttırdığı gösterilmiştir (18). Evlilik içinde yaşanan çatışmaların çocuklarda anksiyete, depresyon gibi içe yönelim; öfke, saldırganlık, karşı gelme, uyum sorunları gibi dışa yönelim sorunlarına sebep olduğu ya da var olan sorunları arttırdığı bilinmektedir. Ayrılığın sebepleri, boşanma süreci, bu süreçte çocuğun kiminle kalacağı, beraber kaldıkları ebeveynin kendisine yeterli bakım verip veremeyeceği, diğer ebeveynle hangi sıklıkta görüşebileceği gibi birçok konu çocuklar için belirsizlikler ile doludur. Bazı çocuklar boşanmanın sebebinin kendisi olduğunu düşünebilmekte, değersizlik, suçluluk, güvensizlik hissedebilmekte ve benlik saygıları azalabilmektedir (19, 20). Wolfinger, ilkokula giden kız çocuklarının ve ergenlik dönemindeki erkek çocukların benlik saygılarının ebeveynleri arasındaki çatışmadan olumsuz etkilendiğini bildirmiştir (21). Yapılan diğer çalışmalarda ise boşanmış aile çocukların anksiyete düzeyleri, ebeveynleri boşanmamış olanlara çocuklara göre yüksek bulunmuş (22), boşanma sürecinde çocukların benlik saygılarının düşerken depresyon düzeylerinin arttığı (23), çekişmeli boşanmalarda ebeveynler arasındaki çatışma düzeyi arttıkça çocuğun benlik saygısında azalma görüldüğü gösterilmiştir (24). Çekişmeli boşanma sürecine maruz kalan çocuk ve ergenlerin Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) geliştirme riskinin fazla olduğu, bu riskin çocukların neredeyse yarısında (%46) var olduğu ve diğer travma türlerindeki TSSB gelişim riskinden farklı olmadığı bildirilmiştir (25). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, ebeveynleri boşanan çocuk ve ergenler depresyon, yalnızlık, öfke, korku, kaygı, güvensizlik, gelecek kaygısı, umutsuzluk-karamsarlık, suçluluk düşünceleri, sevme-sevilme ihtiyacıyla ilgili düşünceler, akademik başarıda düşüklük, bozulmuş kişiler arası ilişkiler, benlik saygısında düşme, dürtüsellik, davranış problemleri gibi sorunlar yaşadıklarını belirtmişlerdir (26). Çalışmamızdaki olgularda görülen psikiyatrik tanılar (depresif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu) ve projektif test sonuçlarında sık görülen üzüntü-mutsuzluk, sevgi-güven ihtiyacı, korku-tehdit algısı, terk edilme- yalnızlık algısı, depresyon-anksiyete, saldırganlık, suçluluk-pişmanlık, başa çıkma becerilerinde bozulma, olumsuz benlik algısı temaları bu araştırma sonuçlarını destekler niteliktedir.

Ebeveynler arası çatışmanın boşanma sürecinde artması durumunda, çocuğun bir ebeveyni tarafından diğer ebeveyne karşı bilinçli ve programlı bir şekilde yabancılaştırılması, ebeveyne yabancılaşma sendromu (EYS) olarak tanımlanmaktadır (27). Yabancılaştırılan ebeveynin, diğer ebeveyn hakkında ortaya attığı iddialar bazen sanrısız bir düzeyde olabilmekte, bu düzey yabancılaştırılan ebeveynin kişilik özellikleri, ruhsal durumu, zorlu yaşam olayları gibi etkenlere bağlı olarak değişebilmektedir (28). Zaman zaman hedefteki ebeveyn cinsel istismar konusunda suçlanabilir, bu durum yabancılaştırılan ebeveyn tarafından velayet davalarında kullanılabilir (29, 30). Literatürde velayet davalarında beşte bir oranında EYS görüldüğü (31), ancak bunun %6'sında şiddetli belirtilerin olduğu bildirilmiştir (32). EYS ile ilgili çok fazla sayıda araştırma olmasına rağmen tanınan geçerliliği ile ilgili bazı araştırmacılar tarafından önemli eleştiriler öne sürülmektedir (33). Çalışmamızda yetmiş yedi olgudan sadece bir tanesinde EYS'nin değerlendirilmesi istenmiştir. Bu durum EYS'nin genellikle seyrek olarak akla gelen bir durum olması ve Ruhsal Bozuklukların Tanınan ve İstatistiksel El Kitabı-5 (DSM-5) ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-11 (ICD-11)'de henüz yer almamış bir tanı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

## SONUÇ

Velayet davalarında çocuğun ruhsal durumunun değerlendirilmesi ve yüksek yararının göz önünde bulundurulması çok önemlidir. Bu süreçte objektif olunması adına farklı meslek gruplarının bir arada ve iş birliği içinde değerlendirme yapması, boşanma sürecinin sağlıklı atlatılabilmesi için çocuğa ve aileye psikoeğitim verilmesi, boşanmanın neden olduğu sorunlarla etkin bir şekilde baş edebilmeleri ve ortaya çıkabilecek ruhsal problemlerin önüne geçilebilmesi için eğitim programlarının uygulanması, ebeveynler arası çatışmayı azaltıp iletişimi kuvvetlendirmek için arabuluculuk uygulamasının kullanılması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda adli kurulumuzda velayet davası sebebi ile yönlendirilen çocuk ve ergenlerin yaş, cinsiyet, eğitim durumları, psikiyatrik tanıları, aile yapıları, ebeveynlerin psikiyatrik tanıları, tarafımıza yönlendirilme sebepleri, fiziksel ve cinsel istismar iddiaları, adli heyet rapor sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmamızın kısıtlılığı, adli mercilerce yönlendirilen olguların uzun süreli takibinin yapılmayıp dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Boşanma süreci ile ilgili çok merkezli, yüksek örneklem sayısı ile yapılacak ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar, bu çalışma ile ilgili çıkar çatışması bildirmemiştir.












## Kaynaklar

1. Geniş M, Toker B, Şakiroğlu M. Boşanmanın Çocuklara Etkisi, Çocuğa Söylenmesi ve Ebeveyn Yabancılaşması Derleme Çalışması. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2019;3(3):190-9.
2. Karadağ F, Foto Özdemir D. Evaluation of Cases Sent From Family Courts to University Hospital During Contentious Divorce/Custody Process. Klinik Psikiyatri Dergisi-Turkish Journal of Clinical Psychiatry 2021; 24(1):99-108.
3. Friesen MD, John Horwood L, Fergusson DM, Woodward LJ. Exposure to Parental Separation in Childhood and Later Parenting Quality as an Adult: Evidence From A 30-Year Longitudinal Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2017;58(1):30-7.
4. Guler G. Ebeveyn Yabancılaştırma Sendromu ve Boşanma. Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics 2017;3(3):225-8. 228.
5. Ongider N. Effects of Divorce on Children. *Current Approaches in Psychiatry*. 2013;5(2):140.
6. Kleinsorge C, Covitz LM. Impact of Divorce on Children: Developmental Considerations. *Pediatrics In Review* 2012;33(4):147-55.
7. Weaver JM, Schofield TJ. Mediation and moderation of divorce effects on children's behavior problems. *Journal of Family Psychology* 2015;29(1):39-48.
8. Lamela D, Figueiredo B, Bastos A, Feinberg M. Typologies of Post-divorce Coparenting and Parental Well-Being, Parenting Quality and Children's Psychological Adjustment. *Child Psychiatry & Human Development*, 2016;47(5):716-28.

9. Achenbach TM, Ivanova MY, Rescorla LA, Turner LV, Althoff RR. Internalizing/Externalizing Problems: Review and Recommendations for Clinical and Research Applications. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2016;55(8):647-56.
10. Wolchik SA, Sandler IN, Millsap RE, Plummer BA, Greene SM, Anderson ER, vd. Six Year Follow up of Preventive Interventions for Children of Divorce: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288(15):1874.
11. Reid WJ, Crisafulli A. Marital Discord and Child Behavior Problems: A Meta-analysis. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1990;18(1):105-17.
12. Chung DS, Moon DS, Lee MH, Kwack YS. Custody Evaluation Process and Report Writing. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2020;31(2):58-65.
13. Arıkan Ç. Halkın Boşanmaya Yönelik Tutumları Araştırması. Gözden Geçirilmiş 2. Baskı. Ankara:TC Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Aile ve Toplum Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayını; 2015:195-8.
14. Kaşıkçı Kaba G, Öztürk E. Retrospective Investigation of Adjudicated Divorce Cases: Gaziosmanpaşa Sample.Türkiye Klinikleri J Foren Sci Leg Med 2018;15(2):52-60.
15. J. Z, Thayer E. Ayrılanlar İçin Çocuk Bakımı.Türkoğulları Ü.(çeviri).1.Baskı.Ankara: Arkadaş Yayınları; 2003:96.
16. Kalmijn M. Long-Term Effects of Divorce on Parent-Child Relationships: Within-Family Comparisons of Fathers and Mothers. *European Sociological Review* 2013;29(5):888-98.
17. Amato PR, Booth A. A Prospective Study of Divorce and Parent-Child Relationships. *Journal of Marriage and the Family* 1996;58(2):356.
18. Bernet W, Wamboldt MZ, Narrow WE. Child Affected by Parental Relationship Distress. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2016;55(7):571-9.
19. Benedek EP, Brown CF. Boşanma ve Çocuğunuz: Çocuğunuzun Boşanmanızla Başetmesine Nasıl Yardımcı Olursunuz? Katlan S. (çeviri) Ankara: HYB Yayıncılık; 1997.
20. Burns S, Walczak Y. Boşanma ve Çocuk Üzerine Etkileri. 2.Baskı. İstanbul: Özgür Yayınları; 2004;254.
21. Wolfinger N. Family structure homogamy: The effects of Parental Divorce on Partner Selection and Marital Stability. *Social Science Research* 2003;32:80-97.
22. Öngider Gregory N. Anksiyete Düzeyleri Açısından Boşanmış ve Evli Anneler ile Çocuklarının İncelenmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2011;48(1):66-70.
23. Güler F. Boşanma Sürecinde Çocukların Benlik Saygısı ve Kabul-Red Algısının Çeşitli Değişkenler Açısından İncelenmesi. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Ankara 2014;71-9.
24. Lau Y. Patterns of Post-Divorce Parental Alliance and Children's Self-Esteem in Hong Kong. *Journal of Divorce & Remarriage* 2007;47:155-73.
25. Van der Wal RC, Finkenauer C, Visser MM. Reconciling Mixed Findings on Children's Adjustment Following High-Conflict Divorce. *Journal of Child and Family Studies* 2019;28(2):468-78.
26. Yıldırım O, Demir Y, Sağlam Ü, Subaşı M, Rıza A. Çocuk ve Ergenlerde Risk Faktörü: Boşanma. 2021;1(2) :79-96.
27. Bernet W, Baker A. Parental Alienation, DSM-5, and ICD-11: Response to Critics. *The Journal of The American Academy of Psychiatry and The Law* 2013;41:98-104.
28. Wallerstein JS, Kelly JB. The Effects of Parental Divorce: Experiences of The Child in Later Latency. *American Journal of Orthopsychiatry* 1976;46(2):256-69.
29. Gardner R. Differentiating Between Parental Alienation Syndrome and Bona Fide Abuse-Neglect *American Journal of Family Therapy* 1999;27(2):97-107.
30. Gardner R. Parental Alienation Syndrome vs. Parental Alienation: Which Diagnosis Should Evaluators Use in Child-Custody Disputes? *American Journal of Family Therapy* 2002;30(2):93-115.
31. Johnston JR, Walters MG, Olesen NW. Is It Alienating Parenting, Role Reversal or Child Abuse? A Study of Children's Rejection of a Parent in Child Custody Disputes. *Journal of Emotional Abuse* 2005;5(4):191-218.
32. Fidler BJ, Bala N. Children Resisting Postseparation Contact With A Parent: Concepts, Controversies and Conundrums. *Family Court Review* 2010;48(1):10-47.
33. Williams J, Justice R. Should judges close the gate on PAS and PA?.*Family Court Review* 2001;39(3)39.3:267-81.

## The clinical presentation and outcomes of COVID-19 in immunocompromised hosts in comparison to comorbid and immunocompetent patients: retrospective study of 384 cases

*Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda COVID-19'un klinik prezentasyonu ve sonuçları, komorbid ve sağlıklı hastalarla kıyaslama: 384 olgunun retrospektif araştırılması*

Ziya Karimov<sup>1</sup>  Gunay Huseynova<sup>1</sup>  Hakan Turan Kiris<sup>1</sup>  Cansu Tongel<sup>1</sup>   
Aynur Aliyeva<sup>2,3,4</sup>  Nur Soyer<sup>5</sup>  Nigar Abdullayeva<sup>5</sup>  Omer Selim Unat<sup>6</sup>   
Ozen Kacmaz Basoglu<sup>6</sup>  Abdullah Sayiner<sup>6</sup>  Mehmet Sezai Tasbakan<sup>6</sup> 

<sup>1</sup> Medicine Program, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Department of Otorhinolaryngology, Seoul St.Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea

<sup>3</sup> Doctoral Degree Program in Neuroscience, Yeditepe University, Istanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Cincinnati Children's Medical Hospital, Clinic of Pediatric Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Ohio, USA

<sup>5</sup> Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

<sup>6</sup> Department of Chest Disease, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Immunocompromised hosts (ICH) are at a higher risk of severe infections and mortality. This study aimed to examine the clinical manifestations and outcomes of ICH who were admitted to the hospital for COVID-19.

**Materials and Methods:** A total of 384 patients (mean age 61.5±15.9 y, 168 female) who were hospitalized between March 2020 and December 2020 were included in the study. These patients were examined in three groups: the ICH (n=40), comorbid patients (n=101), and the control group comprising immunocompetent patients without any comorbidities (n=243). All clinical and laboratory data were retrieved from the electronic hospital records and compared between the three groups retrospectively.

**Results:** The mean age was 61.2±15.0 for ICH, 66.1±12.3 for comorbid, and 59.6±17.0 for control groups (p=0.003). We found that the mean leukocyte and neutrophil counts, C-reactive protein (CRP), ferritin, and D-Dimer levels were significantly higher, and the albumin level was lower in ICH compared to the other two groups (p<0.05). On CT scans, ground-glass opacities were seen less frequently in ICH compared to the other groups (p=0.035). The mortality rate was 32.5% in the ICH, 22.8% in the comorbid, and 15.2% in the control groups (p=0.019). Within the ICH group, the mean leukocyte, and neutrophil counts and LDH levels were higher and the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio was lower in patients who died (p<0.05).

**Conclusion:** We found that had higher mortality in ICH with COVID-19. Being ICH condition, elder age, elevated LDH levels, and decreased Sat/FiO<sub>2</sub> were associated with increased mortality.

**Keywords:** Clinical outcomes, COVID-19, immunocompromised, immunosuppressed, pandemic.

Corresponding author: Mehmet Sezai Tasbakan  
Department of Chest Disease, Ege University Faculty of  
Medicine, Izmir, Türkiye  
E-mail: sezai72000@yahoo.com  
Application date: 01.03.2023 Accepted: 16.10.2023

## ÖZ

**Amaç:** Bağışıklığı baskılanmış hastalar (BBH) ciddi enfeksiyonlar ve mortalite için yüksek risk taşırlar. Bu çalışma COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan BBH'da klinik seyrin ve sonuçların incelenmesini amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2020 ve Aralık 2020 tarihleri arasında hastaneye kaldırılan 384 hasta (ortalama yaş  $61.5 \pm 15.9$ , 168 kadın) çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar 3 gruba ayrıldı: BBH ( $n=40$ ), komorbid hastalar ( $n=101$ ) ve kontrol grubu olarak immünkompetan hastalar ( $n=243$ ). Tüm klinik ve laboratuvar verileri elektronik hasta dosyasından alındı ve üç grup karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama yaş bağışıklığı baskılanmış hastalar için  $61.2 \pm 15.0$ , komorbid hastalar için  $66.1 \pm 12.3$ , kontrol grubu için  $59.6 \pm 17.0$  olarak hesaplandı. BBH grubunda diğer iki grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortalama lökosit ve nötrofil sayısı, C-reaktif protein, ferritin ve D-Dimer düzeylerinin artmış olduğu, albümin seviyelerinin ise azalmış olduğu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Toraks BT incelemelerinde buzlu cam alanları BBH'da diğer hastalarla kıyaslandığında daha az gözlemlenmiştir ( $p=0.035$ ). Mortalite oranları BBH grubu için %32.5, komorbid hastalar için %22.8 ve kontrol grubu için %15.2 olarak gözlemlenmiştir ( $p=0.019$ ). BBH grubunda ölen hastalarda, ortalama lökosit ve nötrofil sayısı ve LDH düzeyleri yüksek iken, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı düşük olduğu gözlemlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** COVID-19'lu bağışıklığı baskılanmış hastalarda mortalite oranı daha fazla olarak bulunmuştur. Bağışıklığı baskılanmış olmak, ileri yaş, artmış LDH düzeyleri ve azalmış Sat/FiO<sub>2</sub> düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Klinik sonuç COVID-19, bağışıklığı baskılanmış, pandemi.

## INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an upper respiratory infectious disease caused by a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (1). Over 633 million infected cases were reported and over 6.5 million died around the world as of November 2022 (2).

Age, male gender, number of symptoms, respiratory disease, chronic kidney disease, malignancy, transplant history, immunosuppression, and glucocorticoid use have been reported as risk factors for clinical progression and poor outcomes in COVID-19 patients (3–6). There are few studies that have looked into the clinical outcomes of immunocompromised patients with COVID-19.

In this study, we focused to look into the clinical presentations and outcomes in ICH with COVID-19 who were admitted to the hospital.

## MATERIALS and METHODS

A total of 384 patients were included in our study who were admitted to the hospital emergency service with COVID-19 symptoms from March 2020 to December 2020, whose COVID-19 PCR test was found to be positive and who were then transferred to the ward. Informed consent was obtained for all patients. Sociodemographic variables, admission symptoms and dates, laboratory results, clinical course, and discharge data were collected.

The clinical course was assessed on an ordinal scale. Thus, clinical progression meant the need for a higher level of treatment, e.g. transfer from the service to the intensive care unit (ICU), changing from no oxygen (O<sub>2</sub>) supplementation to O<sub>2</sub> supplementation, from O<sub>2</sub> support to non-invasive mechanical ventilation (NIMV) or from NIMV to intubation and invasive ventilation.

We classified the patients into three groups: the first group contained the immunosuppressed patients; i.e. those who were being followed up for active cancer or were receiving chemotherapy or were solid organ transplant recipients or were regularly using systemic corticosteroids (dosage  $\geq 50$ mg/day, at least 5 months' usage), biologic agents, and other immunosuppressive drugs, there was not HIV-positive patient in the admission. All patients were evaluated for the need for an ICU and mechanical ventilation by the ICU specialist. Studies showed that diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), and chronic liver disease (CLD) may cause immune system dysfunction (7–10). Thus, these cases were involved in the second group. The remaining patients had no immunosuppression or comorbidities and were included in the control group.

Statistical Analysis:

Statistical analysis was performed by IBM SPSS 25.0 (Armonk, New York, USA: IBM Corp.®) for Windows packaged software. Numerical

variables were summarized with mean  $\pm$  standard deviation and categorical variables with percentage and frequency. The significance of differences among groups was assessed with the Student-t Test, Mann-Whitney U or Kruskal Wallis H, ANOVA test, and analysis of categorical variables was examined by Chi-square test. The normality analysis of data was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed data were analyzed by the ANOVA test and non-normally distributed data were analyzed by the Mann-Whitney U test. A value of  $p < 0.05$  was considered a significance level for all statistical analyses.

Our study got permission from the medical research local ethics committee by approval no: 20-5T/48 in 15.10.2021. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee(s) and with the Helsinki Declaration (as revised in 2013).

## RESULTS

All patients admitted to our hospital for COVID-19 during the study period (n=384, 168 female, mean age  $61.5 \pm 15.9$  years), were included.

Forty (10.4%, 13 female) of the patients were immunocompromised and constituted Group 1. Group 2 comprised 101 patients (47 female) with comorbidities (26.3%). Group 3 included 243 control (108 female) patients (63.3%). The mean age was  $61.2 \pm 15.0$ ,  $66.1 \pm 12.3$ , and  $59.63 \pm 17.0$  for the three groups, appropriately ( $p = 0.003$ ).

Of the 40 immunosuppressed cases, 22 were being treated for solid organ tumors, 9 were on regular corticosteroids, 6 had hematologic malignancy, 6 were solid organ transplant recipients, 3 were being treated with biologic agents, 2 were on other immunosuppressive drugs. In Group 2, 88/101 patients had diabetes mellitus (DM), 21/101 had chronic kidney disease (CKD), and 3/101 had chronic liver disease (CLD).

### *Clinical Presentation and Symptoms*

The most common clinical presenting symptoms were dyspnea (n=197, 51%), fever (n=185, 48%), cough (n=180, 47%), fatigue (n=117, 30%), sputum production (n=50, 13%), nausea and vomiting (n=38, 10%). There was no difference in clinical presentation among the three groups.

### *Laboratory findings*

The mean leukocyte, neutrophil counts, C-reactive protein (CRP), ferritin, and D-Dimer levels were elevated, Albumin level was decreased in ICH,  $p < 0.005$  among the three groups. While comparing the ICH to the other two groups for these significant parameters, significant differences were found for mean leukocyte count in ICH vs control group with  $p = 0.009$ , for the mean neutrophil count in ICH vs control with  $p = 0.038$ , for CRP in ICH vs control with  $p = 0.009$ , for D-Dimer in both ICH vs comorbid and ICH vs control with  $p = 0.031$  and  $p < 0.001$  respectively, for Ferritin in both ICH vs comorbid and ICH vs control with  $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , for Albumin in both ICH vs comorbid and ICH vs control with  $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ . We did not find significant difference in lymphocyte count, PCT and LDH levels among the three groups (Table-1). The oxygenation levels (SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio) were also similar ( $p > 0.05$ ).

### *Radiologic findings*

In High-Resolution Computed Tomography (HRCT) imaging, ground-glass opacity (GGO) was seen in 32 (80.0%) ICH patients, in 89 (90.8%) patients with comorbidity, and in 218 (92.8%) control patients ( $p = 0.035$ ). Consolidation was observed in 23 (57.5%), 53 (54.1%), and 103 (43.8%) of the three groups, respectively ( $p = 0.104$ ). Bilateral involvement was found in 32 (80.0%), 91 (93.8%), and 200 (85.1%) cases, in all groups, respectively ( $p = 0.041$ ).

### *Clinical outcomes and prognosis*

During hospitalization, clinical progression was observed in 15 (37.5%) of the ICH, 38 (37.6%) of the patients with comorbidities, and 59 (24.3%) of the controls ( $p = 0.022$ ). With regards to mortality, 13/40 (32.5%) of the ICH, 23/101 (22.8%) of the comorbid patients, and 37/243 (15.2%) of control patients died ( $p = 0.019$ ) (Table-1). On the other hand, we did not observe a significant difference in the requirement for an intensive care unit ( $p = 0.081$ ), the need for NIMV ( $p = 0.086$ ), and for IMV ( $p = 0.196$ ).

When the whole study population was considered, the patients who died were older ( $72.3 \pm 12.3$  vs  $59.0 \pm 15.6$  years) ( $p < 0.001$ ). Similarly, the mean age of the patients who died was higher in the comorbid ( $72.8 \pm 13.5$  vs  $64.1 \pm 11.3$  years,  $p = 0.003$ ) and control groups ( $74.7 \pm 11.5$  vs  $56.93 \pm 16.4$  years,  $p < 0.001$ ). However, within the ICH group, the mean age of the non-survivors and survivors were similar ( $64.9 \pm 9.9$  and  $59.4 \pm 16.8$  years, respectively,  $p = 0.284$ ).



**Table-1.** Sociodemographic data, mean laboratory findings, and clinical outcomes comparison between the groups. (The p-value of differences is for the comparison of the three groups.)

Parameters	Immunocompromised patients, n=40	Comorbid patients, n=101	Control group patients, n=243	p-value
Age (years)	61.2±15.1	66.1±12.3	59.6±17.0	<b>0.003</b>
Male gender, n(%)	27 (67.5)	54 (53.5)	135 (55.6)	0.298
Leukocyte (per µL)	9566.7±9862.3	8006.34±3659.8	7200.3±3649.0	<b>0.009</b>
Lymphocyte (per µL)	1899.7±4759.9	1235.2±853.0	1291.1±831.1	0.091
Neutrophil (per µL)	6760.2±5340.2	5819.5±3218.8	5234.3±3446.1	<b>0.034</b>
CRP (mg/L)	105.1±86.0	100.8±76.7	68.6±67.9	<b>&lt;0.001</b>
PCT (µg/L)	0.25±0.31	0.40±0.76	0.24±0.42	0.432
Ferritin (µg/L)	1673.1±2248.1	568.0±568.3	509.1±507.5	<b>&lt;0.001</b>
D-Dimer (µg/L)	2150.0±1542.9	1504.3±1421.8	1207.9±1146.2	<b>&lt;0.001</b>
LDH (U/L)	375.6±333.2	340.1±175.2	319.2±152.8	0.247
Albumin (g/L)	33.1±6.3	36.7±4.1	38.2±4.8	<b>&lt;0.001</b>
Sat/FiO <sub>2</sub>	359.2±104.8	335.5±119.3	364.1±114.3	0.121
Mortality, n (%)	13 (32.5)	23 (22.8)	37 (15.2)	<b>0.019</b>
Clinical progression, n(%)	15 (37.5)	38 (37.6)	59 (24.3)	<b>0.022</b>

Abbreviations: CRP – C-reactive protein, PCT – Procalcitonin, LDH – Lactate Dehydrogenase, Sat/FiO<sub>2</sub> – saturation of oxygen/fraction of inspired oxygen, GGO – Ground Glass Opacity.

**Table-2.** Mean laboratory findings between survived and dead ICH patients.

Parameters	ICH who survived n=27	ICH who died n=13	p-value
Age (years)	59.4±16.8	64.9±9.9	0.284
Leukocyte (per µL)	5888.5±4141.0	17206.2±13612.2	<b>&lt;0.001</b>
Lymphocyte (per µL)	784.4±398.5	4216.2±8042.4	0.057
Neutrophil (per µL)	4598.5±3867.6	11250.0±5283.9	<b>&lt;0.001</b>
CRP (mg/L)	92.8±80.8	130.7±94.0	0.161
Ferritin (µg/L)	1312.4±1306.9	2445.9±3561.2	0.647
D-Dimer (µg/L)	1867.4±1388.1	2741.2±1745.9	0.094
LDH (U/L)	274.5±85.8	611.7±542.5	<b>0.033</b>
Albumin (g/L)	33.8±6.1	31.7±6.6	0.315
Sat/FiO <sub>2</sub>	402.8±85.8	285.2±93.7	<b>0.001</b>
GGO	23 (85.2%)	9 (69.2%)	0.237
Consolidation	15 (55.6%)	8 (61.5%)	0.720

Abbreviations: CRP – C-reactive protein, PCT – Procalcitonin, LDH – Lactate Dehydrogenase, Sat/FiO<sub>2</sub> – saturation of oxygen/fraction of inspired oxygen, GGO – Ground Glass Opacity.

Within the ICH group, the mean absolute leukocyte (p<0.001) and neutrophil (p<0.001) counts, LDH levels (p=0.032) were higher and SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (p<0.001) was lower in patients

who died (Table-2). Within the comorbid group, the mean absolute lymphocyte counts (p=0.006) and CRP levels (p=0.011) were higher and SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio (p=0.027) was lower in patients

who died. Comorbid patients who died also had elevated CRP level, we thought that might be caused by a secondary infection. Thus, an increased mean absolute lymphocyte count might result from secondary infection in comorbid patients who died. In our study, the comorbid group did not include the immunocompromised patients, which differs from several studies in the literature. Within the control group, CRP ( $p=0.001$ ), Ferritin ( $p=0.013$ ), D-dimer ( $p=0.002$ ), and LDH levels ( $p<0.001$ ) were higher, Albumin ( $p=0.001$ ) and SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $p<0.001$ ) ratio was lower in patients who died.

With regards to mortality, 73 (19%) of the study population died and 311 (81%) were discharged. In univariate analysis, the presence of an immunocompromising condition ( $p=0.019$ ), age ( $p<0.001$ ), leukocyte ( $p=0.003$ ), lymphocyte ( $p=0.024$ ), neutrophil ( $p=0.001$ ), CRP ( $p<0.001$ ), PCT ( $p=0.009$ ), Ferritin ( $p=0.001$ ), D-dimer ( $p<0.001$ ), LDH ( $p<0.001$ ), Albumin ( $p<0.001$ ), and Sat/FiO<sub>2</sub> ( $p<0.001$ ) were found to be associated with mortality. Multivariate analysis showed that being ICH ( $p=0.030$ , 95% CI: 1.130-11.841), older age ( $p<0.001$ , 95% CI: 1.055-1.134), and elevated LDH levels ( $p=0.001$ , 95% CI: 1.002-1.007) were associated with increased mortality.

There was no difference in the frequency of GGO between the patients who died and those who survived in any of the three groups. Consolidation was more commonly observed in patients who died in the second (78.3% vs 46.7%,  $p=0.008$ ) and third (59.5% vs 40.9%,  $p=0.037$ ) groups, but there was no difference in the ICH group ( $p=0.720$ ).

## DISCUSSION

In this study, we aimed to investigate clinical presentations, laboratory findings, HRCT imaging, and clinical outcomes of ICH in comparison to patients with comorbidities and a control group of immunocompetent patients without any chronic disorders. Importantly, mortality was highest in the ICH and the rate of clinical worsening was higher in the ICH and comorbid groups compared with the control patients.

The presenting symptoms were similar among the three groups. It has previously been reported that solid organ transplant recipients may be afebrile and have atypical symptoms at presentation (11–13). The difference in our

findings may be related to the degree of immunosuppression; i.e. our study comprised ICH with different etiologies, whereas transplant recipients may have mostly been receiving higher levels of immunosuppressive or anti-rejection therapies.

Akbari et al. showed an increase in leukocyte and neutrophil counts, high levels of CRP, PCT, cytokines, D-Dimer, and decreased lymphocytes and monocyte counts were tightly associated to the severity of COVID-19 (14-15). Similarly, Suárez-García et al. reported that CRP, D-Dimer levels, and leukocyte counts were higher in the ICH compared with non-ICH (16). Neutrophilia has also been observed in patients with the severe clinical course of COVID-19 and activated neutrophils have been thought to contribute to mortality (3), (17–19). In our study, we found elevated CRP, D-dimer, ferritin, and decreased albumin levels in the ICH group, all pointing to a more severe level of inflammation. Besides, although the leukocyte counts were within the normal range in all three groups, the leukocyte and neutrophil counts were significantly higher in the ICH group.

A few studies have looked at the CT findings in the ICH with COVID-19 (20). Sharma et al. found that GGO was the most common pattern, followed by lymphadenopathy and consolidation (21). The study reported that bilateral multilobar consolidations were related to the severity of disease (22). Abrishami et al. showed that ground glass opacity (GGO), the combination of GGO and consolidation, and bilateral involvement were the most common radiologic features and suggestive of poor prognosis in kidney transplanted patients as IMS (20).

In this study, there was a lower rate of ground glass opacities in the ICH compared with the other two groups. Although the difference was statistically significant, it was too small to be of any clinical significance. Similarly, CT findings were not found to be related to the clinical outcome of the ICH group.

The study showed that the prognosis was poorer in the ICH, with higher rates of clinical worsening and mortality. Besides, although older age was related to mortality in the other two groups, there was no difference in age between the patients who died and those who survived; suggesting that immunosuppression is a stronger predictor of outcome compared with age. Besides, within the ICH group, elevated leukocyte, lymphocyte, and

neutrophil counts, and LDH levels were associated with mortality, which may be of use in triaging the ICH for closer follow-up.

Hematologic malignancies and active chemotherapy history had also been related to a poorer prognosis (23). Ward et al. reported that the use of combined immunosuppressive drugs and glucocorticoids were highly associated with an increased death rate, but not with ICU requirements (5). Suárez-García et al. showed that patients who were treated with immunosuppressive drugs and biological agents, who underwent solid organ transplantation, who had cancer and were hospitalized with COVID-19 had higher mortality than non-immunocompromised patients (16).

Comorbidities were found to be related to poor clinical outcomes in patients with COVID-19 (7), (24), (25). Our study also showed that patients with comorbid conditions had a higher risk of clinical worsening during their hospitalization, but their risk of mortality was not higher like the ICH group. Thus, patients who had comorbidities should be treated as an intermediate risk group with regards to the clinical course of COVID-19.

This study has strengths and weaknesses. The main strength is that it has systematically examined the immunocompromised patients hospitalized with COVID-19 taking into account a wide range of clinical parameters. Another

strength is that patients with comorbid conditions were analyzed separately from the ICH and otherwise healthy subjects, which enabled to better define the risk level related to comorbidities in comparison to immunocompromising conditions. The main limitation, on the other hand, is that the number of immunocompromised patients was relatively low, compared with the number of patients in the other two groups, which may have affected the statistical analyses. Secondly, the study comprised the early Wuhan variant-dominant period of COVID-19 and the findings may not be applicable to the current Omicron period.

## CONCLUSION

In conclusion, this study has clearly shown that ICHs with COVID-19 have a higher risk of clinical worsening and of mortality. Besides, immunocompetent patients with comorbidities also have a higher risk of worse clinical course and mortality compared with the control patients, but their risk of death was lower than the ICH.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments:** We appreciate all healthcare workers for their efforts in patient care during the pandemic. Also, we thank to Dr. Erkan Kahraman for his support in proofreading.

## References

1. "Archived: WHO Timeline - COVID-19." <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19> (accessed May 10, 2022).
2. "WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data." <https://covid19.who.int/> (accessed Nov. 18, 2022).
3. D. Wang et al., "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China," *JAMA*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, Mar. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.1585.
4. X. Wang et al., "Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital," *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 26, no. 8, p. 1063, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.CMI.2020.03.032.
5. D. Ward et al., "The effect of immunosuppressants on the prognosis of SARS-CoV-2 infection," *The European Respiratory Journal*, vol. 59, no. 4, p. 2100769, Apr. 2022, doi: 10.1183/13993003.00769-2021.
6. M. Fung and J. M. Babik, "COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far," *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 72, no. 2, pp. 340–350, Jan. 2021, doi: 10.1093/CID/CIAA863.
7. Y. Zhou et al., "Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis," *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 99, p. 47, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.IJID.2020.07.029.
8. J. P. Kooman and F. M. Van Der Sande, "COVID-19 in ESRD and Acute Kidney Injury," *Blood Purification*, vol. 50, no. 5, p. 1, Jul. 2021, doi: 10.1159/000513214.

9. M. Syed-Ahmed and M. Narayanan, "Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease," *Advances in chronic kidney disease*, vol. 26, no. 1, pp. 8–15, Jan. 2019, doi: 10.1053/J.ACKD.2019.01.004.
10. M. W. Robinson, C. Harmon, and C. O'Farrelly, "Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis," *Cellular and Molecular Immunology*, vol. 13, no. 3, p. 267, May 2016, doi: 10.1038/CMI.2016.3.
11. E. Guillen *et al.*, "Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?," *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, vol. 20, no. 7, pp. 1875–1878, Jul. 2020, doi: 10.1111/AJT.15874.
12. H. Zhang, H. Dai, and X. Xie, "Solid Organ Transplantation During the COVID-19 Pandemic," *Frontiers in immunology*, vol. 11, Jun. 2020, doi: 10.3389/FIMMU.2020.01392.
13. O. Manuel and M. Estabrook, "RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice," *Clinical transplantation*, vol. 33, no. 9, Sep. 2019, doi: 10.1111/CTR.13511.
14. H. Akbari *et al.*, "The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis," *Life sciences*, vol. 258, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.LFS.2020.118167.
15. Y. Gao *et al.*, "Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19," *Journal of medical virology*, vol. 92, no. 7, pp. 791–796, Jul. 2020, doi: 10.1002/JMV.25770.
16. I. Suárez-García *et al.*, "In-hospital mortality among immunosuppressed patients with COVID-19: Analysis from a national cohort in Spain," *PLoS one*, vol. 16, no. 8, Aug. 2021, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0255524.
17. C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet (London, England)*, vol. 395, no. 10223, p. 497, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. M. Leppkes *et al.*, "Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19," *EBioMedicine*, vol. 58, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.EBIOM.2020.102925.
19. B. Schurink *et al.*, "Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study," *The Lancet. Microbe*, vol. 1, no. 7, pp. e290–e299, Nov. 2020, doi: 10.1016/S2666-5247(20)30144-0.
20. A. Abrishami, S. Samavat, B. Behnam, M. Arab-Ahmadi, M. Nafar, and M. Sanei Taheri, "Clinical Course, Imaging Features, and Outcomes of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients," *European urology*, vol. 78, no. 2, pp. 281–286, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.EURURO.2020.04.064.
21. K. Sharma *et al.*, "Demographic and clinico-radiological profile on High-Resolution Computerized Tomography (HRCT) thorax in mild or asymptomatic clinically suspected COVID-19 patients in high-endemicity area of India-Can HRCT be the first screening tool? -The DECRYPTION study," *The Indian journal of radiology & imaging*, vol. 31, no. Suppl 1, pp. S122–S127, Jan. 2021, doi: 10.4103/IJRI.IJRI\_796\_20.
22. S. Salehi, A. Abedi, S. Balakrishnan, and A. Gholamrezanezhad, "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients," *AJR. American journal of roentgenology*, vol. 215, no. 1, pp. 87–93, Jul. 2020, doi: 10.2214/AJR.20.23034.
23. K. Yang *et al.*, "Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study," *The Lancet. Oncology*, vol. 21, no. 7, pp. 904–913, Jul. 2020, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7.
24. C. S and K. A, "Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients?," *Northern clinics of Istanbul*, vol. 9, no. 2, 2022, doi: 10.14744/NCI.2022.33349.
25. Y. EE *et al.*, "Evaluation of the relationship between acute kidney injury and renin angiotensin system inhibition in COVID-19 patients," *Northern clinics of Istanbul*, vol. 9, no. 6, 2022, doi: 10.14744/NCI.2022.87360.

## Investigation of root canal morphologies of anterior and premolar teeth using cone beam computed tomography

### *Anterior ve premolar dişlerin kök kanal morfolojilerinin konik ışınlı bilgisayarlı tomografi kullanılarak incelenmesi*

Sümeyye Coşgun Baybars<sup>1</sup>  Defne Yalçın<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Fırat University Faculty of Dentistry, Department of Maxillofacial Radiology, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup> Cumhuriyet University Faculty of Dentistry, Department of Maxillofacial Radiology, Sivas, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to examine the root canal morphology of anterior and premolar teeth in a group of Turkish population using cone beam computed tomography.

**Materials and Methods:** Radiographic data of individuals who applied to Cumhuriyet University Faculty of Dentistry and had cone beam computed tomography for various reasons between 2015 and 2017 were evaluated retrospectively. A total of 3702 teeth were examined in terms of root numbers, root canal morphology and symmetry. Vertucci classification was used to determine root canal morphologies.

**Results:** A total of 3702 mandibular and maxillary teeth of 400 patients, 185 males and 215 females, aged between 16-79 years (mean 35.2) were evaluated. The most common root canal shape in mandibular teeth was Vertucci Type I (62.0-89.3%). A high rate of Type III (32.2-32.4%) root canal shape was observed in mandibular incisors. Type I root canal shape was found most commonly (93.5-95.9%) in maxillary anterior teeth. While all of the two-rooted maxillary first premolars have a type I root canal shape in each root; Type IV root canal shape was the most common (79.4%) in single-rooted maxillary first premolars. A high rate of Type I (41.6%) and then Type IV (23.3%) root canal shapes were seen in maxillary second premolars. The lowest symmetry rate was 85.0% in teeth numbered 31-41, and the highest symmetry rate was 96.2% which seen in teeth numbered 12-22 and 14-24. Symmetry rate was found to be lower in all mandibular teeth compared to maxillary teeth. Most of the maxillary first premolars (62%) have two roots and most of the other examined teeth (82.1-100%) had a single root. In maxillary and mandibular canine teeth, two roots were found in 1.8% and 4.9%, respectively; 100.0% single root was found in all central incisors.

**Conclusion:** According to the literature, although the teeth groups have certain common features within themselves, it has been revealed that morphological differences can be found in various studies. In our study, it is aimed to contribute to these differences.

**Keywords:** Cone beam computed tomography, root canal morphology, symmetry.

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı bir grup Türk toplumunda anterior ve premolar dişlerin kök kanal morfolojisinin konik ışınlı bilgisayarlı tomografi kullanılarak incelenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** 2015-2017 yılları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine başvurup çeşitli sebeplerle konik ışınlı bilgisayarlı tomografi çektiren bireylerin radyografik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 3702 adet diş; kök sayıları, kök kanal morfolojisi ve simetrisi açısından incelenmiştir. Kök kanal morfolojilerinin belirlenmesinde Vertucci sınıflaması kullanılmıştır.

Corresponding author: Sümeyye Coşgun Baybars  
Fırat University Faculty of Dentistry, Department of  
Maxillofacial Radiology, Elazığ, Türkiye  
E-mail: sbaybars@firat.edu.tr

Application date: 23.03.2023

Accepted: 16.10.2023

**Bulgular:** 16-79 yaş aralığında (ort. 35,2) 185 erkek ve 215 kadın olmak üzere toplam 400 hastaya ait 3702 adet mandibular ve maksiller diş değerlendirilmiştir. Mandibular dişlerde en yaygın görülen kök kanal şekli Vertucci Tip I (%62,0-89,3) olarak tespit edilmiştir. Mandibular kesici dişlerde yüksek oranda Tip III (%32,2-32,4) kök kanal şekli görülmüştür. Maksiller anterior dişlerde en yaygın olarak Tip I kök kanal şekli (%93,5-95,9) bulunmuştur. İki köklü maksiller birinci küçük azı dişlerin tamamında her bir kökte tip I kök kanal şekli bulunurken; tek köklü maksiller birinci küçük azılarda Tip IV (%79,4) kök kanal şekli en yaygın olarak tespit edilmiştir. Maksiller ikinci küçük azılarda ise yüksek oranda Tip I (%41,6) ve sonrasında Tip IV (%23,3) kök kanal şekli görülmüştür. En düşük simetri oranı %85,0 ile 31-41 numaralı dişlerde, en yüksek simetri oranı ise %96,2 ile 12-22 ve 14-24 numaralı dişlerde görülmüştür. Simetri oranı tüm mandibular dişlerde maksiller dişlere göre genel olarak daha düşük bulunmuştur. Maksiller birinci küçük azı dişlerinin büyük çoğunluğu (%62,0) iki köklüken; incelenen diğer dişlerin çoğunluğu (%82,1-%100) tek köke sahiptir. Maksiller ve mandibular kanin dişlerde sırasıyla %1,8 ve %4,9 oranında iki köke rastlanırken; tüm santral kesicilerde %100 oranında tek köke rastlanmıştır.

**Sonuç:** Literatüre göre diş grupları kendi içlerinde belirli ortak özelliklere sahip olmakla beraber, çeşitli çalışmalarda morfolojik farklılıkların bulunabileceği ortaya konmuştur. Çalışmamızda ise bu farklılıklara katkı sağlaması amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Konik ışınli bilgisayarlı tomografi, kök kanal morfolojisi, simetri.

## INTRODUCTION

Root canal morphology of teeth is one of the important variables that will affect dental diagnosis and treatment planning. Although the anatomical features of the root-canal systems of the teeth are described one by one in the reference books, social and regional differences in root canal morphology have been reported in various studies (1). Many different methods (transparency process, staining and sectioning studies, radiographic examinations, create a copy model) were used in these studies and the advantages and disadvantages of some methods came to the fore over time (2). Since most of the studies were performed in vitro, it could not be evaluated whether the root canal morphology of these teeth was symmetrical (3, 4). Therefore, there are limited studies on this subject (5, 6).

The morphology of the root canal system is complex, so the most appropriate imaging method should be preferred in the evaluation of anatomical features before treatment and the treatment process should be managed through the radiological examination.

Radiographic in vivo and ex vivo studies which evaluating mandibular and maxillary anterior and premolar teeth provide only two-dimensional images of complex root canal anatomy. Even if accessory canals can be detected with different angles, it is very difficult to see fine details and variations in radiographs (5, 7). Other conventional in vitro methods used to evaluate the morphology of root canal systems (serial

sectioning, copy modeling and transparency technique) cause irreversible changes in the samples (8).

The development of micro-computed tomography (MCT) has made it possible to carry out detailed examinations and measurements. However, MCT systems are not widely used due to their high cost, time limitation, extra training and experience need and lack of in vivo use (9).

Computed tomography (CT) is a non-invasive method, but the high thickness of the sections obtained with conventional CT reduces the image resolution and creates a disadvantage (10). Cone-beam computed tomography (CBCT) devices which can obtain higher resolution images with less radiation compared to conventional CT, have been frequently used in all areas of dental practice in recent years (2). CBCT has in-vivo and ex-vivo usage and images with a section thickness of less than 1 mm can be examined in different planes. Differences can be observed in axial, coronal, sagittal and cross sections (11).

Vertucci, Gulabivala and Weine (4,12-13) have made various classifications to examine root canal morphology and these classifications have been used in many studies. In 1974, Vertucci defined eight root canal configurations using transparent teeth stained with hematoxylin ink. In this study, it is aimed to examine the root canal morphology and symmetry of anterior and premolar teeth and point out the differences in a group of Turkish population using the Vertucci classification.

## MATERIALS and METHODS

The study was retrospectively performed on CBCT images of patients, which written consent was obtained before, who applied to Cumhuriyet University School of Dentistry Department of Oral and Maxillofacial Radiology for various reasons (implant surgery, maxillofacial anomalies & lesions, etc.) between November 2015 and August 2017. All the assumptions of the Helsinki Declaration have been fulfilled and study approval was obtained from Cumhuriyet University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (23.12.2016-2016-12/15).

CBCT images obtained with the Planmeca Promax 3D Mid (Planmeca Oy, Helsinki, Finland) dental volumetric tomography device. Wide FOVs (20.0×6.2 cm, 20.0×10.2cm and 8×8cm) were preferred for the correct evaluation of symmetry and prevalence and the same dose and resolution (90 kVp, 10 mA, 200 µm) were selected for standardization.

Inclusion criteria for this study were: being 16 years and older, completed apexification of teeth, no calcification in the root canals, no extensive caries and presence of symmetrical teeth. Exclusion criteria for this study were: being under 16 years of age, teeth with internal or external resorption of the root structure, existing coronal restoration, root canal treatment or intracanal post restoration, teeth with adjacent pathology, wisdom teeth and images with resolution and artifact which did not allow to evaluate root canal morphology. As a result, 850 CBCT images of a total 400 patients, 185 men (46%) and 215 women (54%), were included in the study. The evaluated teeth were examined in axial, coronal, sagittal, cross sections and root canal morphologies were classified according to the Vertucci classification (Figure-1). Root numbers and symmetry conditions were noted. According to this classification, the root canal configurations of the teeth were grouped into 8 subtypes.

Type 1: A single canal extends from the pulp chamber to the apex [1].

Type 2: Two separate canals leaving the pulp chamber and then merge to form a single canal near the apex [2-1].

Type 3: A single canal leaving the pulp chamber divides into two at the root and then ends as a single canal [1-2-1].

Type 4: Two separate canals extend from the pulp chamber to the apex [2].

Type 5: The single canal exiting the pulp chamber divides into two canals with two separate apical foramina close to the apex [1-2].

Type 6: Two separate canals leaving the pulp chamber merge in the root and divide into two again near the apex [2-1-2].

Type 7: The single root canal leaving the pulp chamber then splits into two, and then merge and finally splits into two canals near the apex [1-2-1-2].

Type 8: Three separate canals extend from the pulp chamber to the apex[3](4).

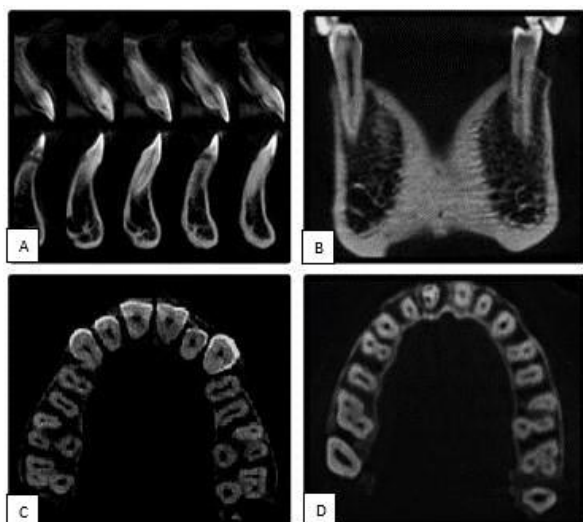
While evaluating the symmetry conditions, it was checked whether there was only symmetry regardless of the type.

In this study, all existing teeth in each image were evaluated twice by a single observer. Wilcoxon Signed Rank test was applied to check the compatibility in terms of root numbers, root canal numbers and root canal morphologies between the first and second observations. The compatibility between the two observations was found to be  $p=1.00$  for all teeth. Therefore, the first observation results were used for root numbers, root canal numbers and root canal morphologies. The results of the first observation were transferred into the SPSS 22.0 (Chicago, USA) program and the data obtained by counting were indicated with descriptive statistics by stating the ratio and percentage in the tables.

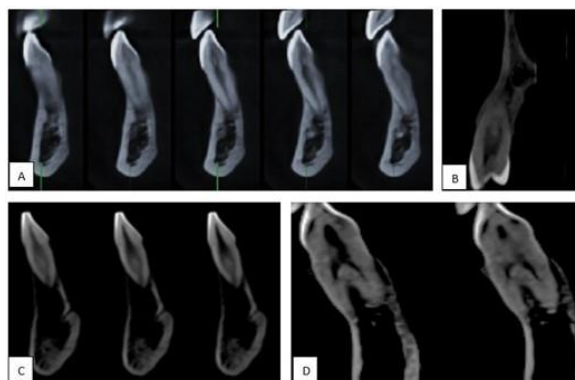
## RESULTS

In this study, a total of 3702 maxillary and mandibular teeth of 185 male and 215 female patients aged between 16-79 years (mean 35.2) were evaluated.

Vertucci Type I (62.0-89.3%) root canal shape was the most common type in all examined mandibular teeth. A high rate of Type III (32.2-32.4%) root canal shape was seen in mandibular incisors (Figure-2). Type I root canal shape was found with the highest rate (93.5-95.9%) in maxillary anterior teeth. In all of the two-rooted maxillary first premolars, each root had type I root canal shape, while Type IV (79.4%) root canal shape was most common in single-rooted maxillary first premolars. A high rate of Type I (41.6%) and then Type IV (23.3%) root canal shapes were seen in maxillary second premolars. The lowest symmetry rate was 85.0% in teeth numbered 31-41, and the highest symmetry rate was 96.2% which seen in teeth numbered 12-22 and 14-24. In general, Symmetry rate was found to be lower in all mandibular teeth compared to maxillary teeth.



**Figure-1.** Samples on cross-sectional (A), coronal (B), maxillary and mandibular axial (C-D) CBCT images.



**Figure-2.** Samples on cross-sectional CBCT images  
A. Type II root-canal shape in mandibular lateral teeth B. Type VII root-canal shape in maxillary premolar teeth C. Type III root-canal shape in mandibular central teeth D. Two-rooted mandibular canine teeth.

**Table-1.** Classification of root canal morphology and symmetry ratios of anterior and premolar teeth, according to Vertucci Classification.

Vert. Class.	11-21(n-%) 31-41	12-22(n-%) 32-42	13-23(N-%) 33-43	33- 33-43	14-24 (n-%) 34-44	34- 34-44	15-25(n-%) 35-45
T1	348/93.5 248/62.0	355/95.9 252/62.6	360/94.7 356/88.1		7/2.0 342/87.2		100/41.6 302/89.3
T2	3/0.8 2/0.5	9/2.4 5/1.2	2/0.5 4/0.9		23/6.6 6/1.5		- 9/2.6
T3	4/1.0 129/32.2	- 35/8.6	7/2.6 35/8.6		11/3.1 17/4.3		16/6.6 3/0.8
T4	13/3.4 4/1.0	- 3/0.7	5/1.1 3/0.7		61/79.4 8/2.2		56/23.3 5/1.4
T5	4/1.0 12/3.0	4/1.0 9/2.2	5/0.5 9/2.2		12/3.4 19/4.8		16/6.6 17/5.0
T6	- 2/0.5	2/0.5 -	- -		12/3.4 -		9/3.7 -
T7	- 3/0.7	- 1/0.2	1/0.5 1/0.2		6/1.7 -		7/2.9 -
Symmetry Ratio (%)	94.0-85.0	96.2-86	92.6-88		96.2-89.7		94.0-85.1

**Table-2.** Root number and ratio of anterior and premolar teeth.

Number of Roots (n-%)	11-21(n-%) 31-41	12-22(n-%) 32-42	13-23(n-%) 33-43	14-24 (n-%) 34-44	15-25(n-%) 35-45
1 Root	372-100 400-100	369-99.7 400-99.5	373-98.2 388-95.0	128-37.0 361-92.0	246-82.1 331-99.3
2 Roots	- -	1-0.3 2-0.5	7-1.8 20-4.9	214-62.0 29-7.3	50-16.6 2-0.6
3 Roots	- -	- -	- -	4-1.2 2-0.5	4-1.3 -



Majority of the maxillary first premolars (62%) have two roots and most of the other examined teeth (82.1-100%) had a single root. In maxillary and mandibular canine teeth, two roots were found in 1.8% and 4.9%, respectively; 100.0% single root was found in all central incisors (Figure-2).

## DISCUSSION

CBCT archives have been used in many studies in order to evaluate the root canal morphology of populations retrospectively. Demographic data may not be present in previous in vitro studies. In the studies conducted on CBCT archives, it is possible to evaluate root canal morphology in vivo (14). Neelekantan et al. (15) reported that CBCT is the best imaging method among many other methods for evaluating root canal morphology. In the study performed by Matherne et al. (1), periapical radiographs were taken from extracted teeth, and these were compared with CBCT images. It has been reported that at least one canal could not be detected in 40% of the evaluation performed on periapical radiographs.

In a case reported by Coton et al. (16) patient with persistent pain which did not resolve after the root canal treatment was completed, no pathology was observed in the images taken with conventional radiographs, while an unfilled canal was detected in the evaluation performed with CBCT. In this study, the CBCT device was used because of the advantages mentioned above.

Çalışkan et al. (17) conducted a study in a Turkish population with using the transparency method and 100.0% Type I root canal shape in central incisors; 78.0% Type I, 2.4% Type II, 14.6% Type III, 0.8% Type V root canal shape in lateral incisors and 93.4% Type I, 4.3% Type III and 2.1% Type V root canal shape in canines were reported. The results of our study for maxillary central incisors showed similar results with Çalışkan et al. in terms of root canal shapes.

The maxillary first premolars are the group of teeth that show the most variations in terms of root and canal morphology among the premolar groups. In endodontics textbooks, it is stated that 60.0% of maxillary first premolars have two separate roots, each with a single canal, in the buccal and palatal directions; the maxillary second premolars are mostly single rooted with a single canal (60-75%) and less frequently (24-35%) have two root canals (18).

Alaçam et al. (19) reported that 60.0% of first premolars have two canals, two roots and two separate foramina; while second premolars have two roots and two canals at a rate of 15.0% and 85.0% of second premolars have a single root with a single canal. However, Sieraski et al. (20) observed three roots and three canals in 6.0% of maxillary premolars.

Vertucci et al. (4) examined 200 teeth by staining and transparency method and the rate of root canal ending with a single apical foramen 75.0%, with two separate apical foramen 24.0% and with three separate apical foramen 1.0% were reported in their in vitro study in 1974. When they analyze the same results in terms of the root canal types; the rate of single canal 48.0% (Type I), the rate of two canals 51.0% (Type II, 22% + Type III, 5% + Type IV, 11% + Type V, 6% + Type VI, 5% + Type VII, 2%) were reported. The root numbers of the maxillary premolars in our study are similar to the results of Alaçam's study.

In the literature, the incidence of multiple-canal and the incidence of single-canal for mandibular incisors is reported similar to each other. However, it is not easy to detect multi-canals in mandibular incisors clinically and radiographically. Detection of more than one root canal becomes challenging due to the morphological features of mandibular incisors such as being the smallest teeth in the oral cavity and having narrow and close root canal accesses to each other. Knowing where and how to look for a possible second root canal is very important and necessary clinical knowledge. Clinicians should consider the possibility of a second root canal especially in the lingual direction. Many researchers have suggested different techniques and methods to determine the number of root canals (14). Some researchers have suggested taking different radiographs from the mesial or distal side at 20° angles in addition to the parallel technique to determine the number of root canals in a tooth prior to endodontic treatment (4).

According to Slowey (21), sudden indifference of the root-canal system, whose borders are clearly visible on the radiograph, is an indication that the root canal has split into two at that point. Although Green stated that a wide canal with a thin dentin bridge in between may give the appearance of two canals on the radiography, Slowey reported that this situation is not much different from the presence of two separate root canals and should be considered as two separate

canals and cleaned in that way (21, 22). Kartal et al. (23) performed studies on the root canal shapes of mandibular incisors in Turkish population and reported that 45.0% of the incisors have a second canal and 87.0% of them merged in the apical third and reached the apex as a single canal. Han et al. (24) found the incidence of two canals 21.5% in the lower incisors with CBCT. Along with this study, there are also studies with significantly lower values than the values we found in our study. In our study, the values were found to be closer to the high limit between the rates of 11-43% given in the literature for central incisors (6).

Type I root canal configuration of canine teeth were reported as 78.0% with using the decalcification method by Vertucci et al., 86.0% with radiographic examination by Kaffe et al. and 72.0% with CBCT by Aminsobhani et al. (5-6, 25). In our study, the root canal configuration of the canines was found to be similar to the study of Kaffe.

Mandibular premolars are famous for their atypical anatomy. In Vertucci's (6) study, the rate of two canals was found to be 25.5% in mandibular first premolars and 2.5% in second premolars. Unlike in this study, two canals were found at a lower rate in the first premolars and at a higher rate in the second premolars. Shapira and Delivanis (26) reported a case of mandibular second premolar with three roots and three canals in 1982. In our study, while there were three roots with three canal teeth in two mandibular first premolars, no three-rooted teeth were found in second premolars. Ok et al. (27) reported that 92.8% Type I root canal morphology in mandibular first premolars and 98.5% Type I root canal morphology in second premolars. These values were found to be higher than ours and other studies conducted on the Turkish population.

There are limited studies in the literature that evaluating the symmetry of root canal morphology. While it is almost impossible to

evaluate symmetry in in vitro studies, the number of in vivo studies is quite rare. Studies have shown that as the diversity of root canal morphology increases, the symmetry ratio decreases. A high rate of symmetry is observed in the maxillary anterior teeth, which is one of the teeth groups have the simplest root canal anatomy, while the symmetry rate decreases towards the posterior teeth. In the study performed by Yiğit et al. (14) on mandibular central and lateral incisors, the symmetry rate was found to be 93.0% and 91.0%, respectively. In our study, the symmetry rate was found to be lower in the mandibular central and lateral incisors due to regional differences and differences that may be caused by the number of samples.

Plotino et al. (28) stated that 71.1% of the upper first molars and 79.6% of the upper second molars showed symmetry in their study for symmetry evaluation of molar teeth. Considering that the number of root canals of the maxillary molar teeth is higher than that of the anterior teeth, it is expected that the symmetry values of the anterior teeth in our study show higher morphological variations than the molars and that the symmetry rate among themselves is proportional to the diversity in the root canal systems.

## CONCLUSION

CBCT is widely used in dentistry due to its ease and practicality and it provides important information in the examination of root canal morphology. When all results were evaluated, it was revealed that social, regional or individual morphological differences can be found in all teeth groups, especially mandibular anterior and maxillary premolar teeth. In this study, it is aimed to contribute to these differences.

**Conflict of Interest:** The authors declare that there is no conflict of interest about the publication of this research.

## References

1. Matherne RP, Angelopoulos C, Kulild JC, Tira D. Use of cone-beam computed tomography to identify root canal systems in vitro. *J Endod.* 2008;34(1):87-9.
2. Pan JYY, Parolia A, Chuah SR, Bhatia S, Mutalik S, Pau A. Root canal morphology of permanent teeth in a Malaysian subpopulation using cone-beam computed tomography. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):14.
3. Al-Qudah AA, Awawdeh LA. Root canal morphology of mandibular incisors in a Jordanian population. *Int Endod J.* 2006;39(11):873-7.

4. Vertucci F, Seelig A, Gillis R. Root canal morphology of the human maxillary second premolar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(3):456-64.
5. Kaffe I, Kaufman A, Littner MM, Lazarson A. Radiographic study of the root canal system of mandibular anterior teeth. *Int Endod J.* 1985;18(4):253-9.
6. Vertucci FJ. Root canal anatomy of the human permanent teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58(5):589-99.
7. Zaatari EI, al-Busairi MA, Behbahani MJ. Maxillary first premolars with three root canals: case report. *Quintessence Int.* 1990;21(12):1007-11.
8. McCann JT, Keller DL, LaBounty GL. A modification of the muffle model system to study root canal morphology. *J Endod.* 1990;16(3):114-5.
9. Gu L, Wei X, Ling J, Huang X. A microcomputed tomographic study of canal isthmuses in the mesial root of mandibular first molars in a Chinese population. *J Endod.* 2009;35(3):353-6.
10. Erdoğan AŞ, Köseoğlu M. Kök kanal morfolojisinin belirlenmesi için kullanılan metodlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 1998(1).
11. Pohlenz P, Blessmann M, Blake F, Heinrich S, Schmelzle R, Heiland M. Clinical indications and perspectives for intraoperative cone-beam computed tomography in oral and maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(3):412-7.
12. Gulabivala K, Aung TH, Alavi A, Ng YL. Root and canal morphology of Burmese mandibular molars. *Int Endod J.* 2001;34(5):359-70.
13. Weine FS. *Endodontic Therapy: C.V. Mosby Company; 1982.*
14. Helvacoğlu-Yigit D, Cora S, Sinanoğlu A, Gür C. Analysis of root canal morphology and symmetry of mandibular anterior teeth using cone-beam computed tomography: a retrospective study: R2. *International Endodontic Journal.* 2016;49(1).
15. Neelakantan P, Subbarao C, Subbarao CV, Ravindranath M. Root and canal morphology of mandibular second molars in an Indian population. *J Endod.* 2010 Aug;36(8):1319-22
16. Cotton TP, Geisler TM, Holden DT, Schwartz SA, Schindler WG. Endodontic applications of cone-beam volumetric tomography. *J Endod.* 2007;33(9):1121-32.
17. Caliskan MK, Pehlivan Y, Sepetcioglu F, Turkun M, Tuncer SS. Root canal morphology of human permanent teeth in a Turkish population. *J Endod.* 1995;21(4):200-4.
18. Küçükay İ, Küçükay S, Yıldırım S. Türk toplumunda üst çene ikinci küçük azı dişlerindeki kök kanalı sayısının sıklığı: radyografik bir inceleme-incidence of root canal numbers in maxillary second premolars in a turkish population: a radiographic study. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry.* 26(4):185-90.
19. Alaçam T. *Endodonti, 2. Baskı, Türkiye, Özyurt Matbaacılık, 2012:326-30.*
20. Sieraski SM, Taylor GN, Kohn RA. Identification and endodontic management of three-canal maxillary premolars. *J Endod.* 1989;15(1):29-32.
21. Slowey RR. Radiographic aids in the detection of extra root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;37(5):762-72.
22. Green D. Double canals in single roots. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973;35(5):689-96.
23. Kartal N, Yanikoğlu FC. Root canal morphology of mandibular incisors. *J Endod.* 1992 Nov;18(11):562-4
24. Han T, Ma Y, Yang L, Chen X, Zhang X, Wang Y. A study of the root canal morphology of mandibular anterior teeth using cone-beam computed tomography in a Chinese subpopulation. *J Endod.* 2014;40(9):1309-14.
25. Aminsobhani M, Sadegh M, Meraji N, Razmi H, Kharazifard MJ. Evaluation of the root and canal morphology of mandibular permanent anterior teeth in an Iranian population by cone-beam computed tomography. *J Dent (Tehran).* 2013;10(4):358-66.
26. Shapira Y, Delivanis P. Multiple-rooted mandibular second premolars. *J Endod.* 1982;8(5):231-2.
27. Ok E, Altunsoy M, Nur BG, Aglarci OS, Colak M, Gungor E. A cone-beam computed tomography study of root canal morphology of maxillary and mandibular premolars in a Turkish population. *Acta Odontol Scand.* 2014;72(8):701-6.
28. Plotino G, Tocci L, Grande NM, Testarelli L, Messineo D, Ciotti M, et al. Symmetry of root and root canal morphology of maxillary and mandibular molars in a white population: a cone-beam computed tomography study in vivo. *J Endod.* 2013;39(12):1545-8.

## Two fighters against oxidative stress in peripheral organs in Parkinson's Disease: Brain-derived neurotrophic factor and hydrogen sulfide

*Parkinson Hastalığında periferik organlardaki oksidatif strese karşı iki savaşı: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve hidrojen sülfid*

Berna Tezcan Yavuz<sup>1</sup>  Cansın Şirin<sup>2</sup>  Canberk Tomruk<sup>3</sup>  Gülay Hacıoğlu<sup>4</sup>   
Selma Cırrık<sup>5</sup>  Emine Gülçeri Güleç Peker<sup>6</sup>  Selçuk Takır<sup>7</sup> 

<sup>1</sup> Giresun University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Giresun, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Samsun Training and Research Hospital, Samsun, Türkiye

<sup>4</sup> Giresun University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Giresun, Türkiye

<sup>5</sup> Department of Physiology, Ordu University Faculty of Medicine, Ordu, Türkiye

<sup>6</sup> Giresun University, Faculty of Engineering, Department of Basic Sciences, Giresun, Türkiye

<sup>7</sup> Giresun University Faculty of Medicine Department of Pharmacology, Giresun, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Parkinson's disease, which is a neurodegenerative disorder, has adverse consequences on peripheral organs as well as the brain. This study aims to investigate the effects of brain-derived neurotrophic factor and hydrogen sulfide on liver, kidney, stomach and intestine in Parkinson's disease model created in mice.

**Materials and Methods:** To assess the achievement of the Parkinson's disease model and the effects of brain-derived neurotrophic factor and hydrogen sulfide on this model, animals in all groups were subjected to motor behavior tests. Oxidative stress in peripheral organs was determined biochemically by measuring total oxidant and total antioxidant levels. It was also evaluated histologically in terms of tissue damage and cellular degeneration.

**Results:** According to the motor behavior tests it was revealed that hydrogen sulfide increased motor performance and coordination against Parkinson's disease and decreased bradykinesia. Experimental Parkinson's Disease and inhibition of the brain-derived neurotrophic factor caused cellular changes in the liver, kidney, and intestine indicating oxidative stress-induced degeneration. It was revealed that hydrogen sulfide protects the histological structure especially in the liver and intestinal tissue and supports the process by increasing the antioxidant capacity in the liver and decreasing the oxidant capacity in the intestine.

**Conclusion:** Brain-derived neurotrophic factor and hydrogen sulfide have different but generally protective effects on oxidative stress in peripheral organs due to Parkinson's disease.

**Keywords:** Brain derived neurotrophic factor, hydrogen sulfide, oxidative stress, Parkinson's disease, peripheral organs.

### ÖZ

**Amaç:** Nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığının beyinde olduğu gibi periferik organlarda da olumsuz sonuçları vardır. Bu çalışmada farelerde oluşturulan Parkinson hastalığı modelinde beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve hidrojen sülfidin karaciğer, böbrek, mide ve bağırsak üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Corresponding author: Berna Tezcan Yavuz  
Giresun University Faculty of Medicine, Department of  
Histology and Embryology, Giresun, Türkiye  
E-mail: [bermatezcan@hotmail.com](mailto:bermatezcan@hotmail.com)  
Application date: 05.09.2023 Accepted: 17.10.2023

**Gereç ve Yöntem:** Parkinson hastalığı modelinin başarısını ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör ile hidrojen sülfidin bu model üzerindeki etkilerini değerlendirmek için tüm gruplardaki hayvanlar motor davranış testlerine tabi tutuldu. Periferik organlardaki oksidatif stres, biyokimyasal olarak toplam oksidan ve toplam antioksidan seviyeleri ölçülerek belirlendi. Ayrıca histolojik olarak doku hasarı ve hücresel dejenerasyon bakımından değerlendirildi.

**Bulgular:** Motor davranış testlerine göre hidrojen sülfidin Parkinson hastalığına karşı motor performansı ve koordinasyonu artırdığı, bradikineziyi azalttığı ortaya çıktı. Deneysel Parkinson hastalığı ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörün inhibisyonu, karaciğer, böbrek ve bağırsakta oksidatif stresin neden olduğu dejenerasyona işaret eden hücresel değişikliklere neden oldu. Hidrojen sülfidin özellikle karaciğer ve bağırsak dokusunda histolojik yapıyı koruduğu ve karaciğerde antioksidan kapasiteyi artırarak, bağırsakta ise oksidan kapasiteyi azaltarak süreci desteklediği ortaya çıktı.

**Sonuç:** Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve hidrojen sülfidin, Parkinson hastalığına bağlı olarak periferik organlarda meydana gelen oksidatif stres üzerinde, farklı ancak genel olarak koruyucu etkileri vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, hidrojen sülfid, oksidatif stres, Parkinson hastalığı, periferik organlar.

## INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is the second most common progressive neurodegenerative disorder that generally affects older adults. It results from the pathophysiological loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN) and the formation of neuronal Lewy bodies (1). Although genetic and environmental influences leading to mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation and changes in neurotransmitter receptors appear to be possible triggers in PD, information on the onset of the disease is still limited (2, 3).

Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, or reactive oxygen species (ROS) play a role in neuronal death. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) destroys dopaminergic neurons in the SN by causing oxidative stress and is extensively used to create establish animal models of PD (4). Increasing evidence shows that PD does not only affect the central nervous system (CNS), but is also a systemic disease that affects peripheral organs too (5-7). Although medical pharmacological treatments and surgical interventions are being made, definitive treatments to modify PD are still lacking.

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), member of the neurotrophins, supports the function of the CNS. By binding to its receptor, tyrosine kinase receptor-B (TrkB), BDNF affects majority of physiological cell functions. The important role of the BDNF-TrkB pathway in the disruption of motor and cognitive abilities in PD has been demonstrated by experiments on animal models in which BDNF levels are reduced due to genetic modification (8). Despite the fact that BDNF and TrkB proteins are found in many tissues, including the CNS as well as liver (9),

kidney (10), pancreas (9), gastrointestinal organs (11-13), skeletal muscle (9) and adipose tissue (9), their metabolic functions in peripheral organs are still not fully understood.

Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) is a gaseous signal molecule produced endogenously from L-cysteine in various tissues (14), it exerts vasodilator, antioxidant, antiapoptotic and anti-inflammatory effects in the brain and peripheral organs and is a signaling molecule, neuromodulator and cytoprotectant (15-17). In studies, it has been observed that H<sub>2</sub>S donors are protective and provide therapeutic benefit in animals with experimental PD models (18, 19).

Although PD mainly affects the CNS, studies show that deterioration also occurs in peripheral organs in this process. Protection of peripheral organs may be effective in both slowing down the course of the disease and reducing the symptoms experienced.

## MATERIALS and METHODS

### Experimental Design

Experimental procedures in animals were performed in accordance with the Laboratory Animal Care and Use Guidelines and were approved by the Experimental Animals Local Ethics Committee, Giresun University (approval date: 16/12/2022, number: 2022/1). Forty-two adult C57BL/6 male mice (four-five months old, 25-30 g) were evenly and randomly divided into six groups as control, K252a, PD, PD+K252a, PD+NaHS and PD+NaHS+K252a, after seven days of adaptation period in the experimental environment (21±2°C constant temperature and 40-60% humidity, 12-hour day/night cycle, feeding in separate cages).

## Drug Administration

Mice in the control group were injected with distilled water for the duration of the experiment (30 days). K252a (50 µg/kg) (BioVision, Waltham, USA), a TrkB receptor antagonist, was given to the K252a group for 14 days, starting from the 16th day of the experimental program (20). In the PD group, an experimental PD model was created as a result of consecutive injections of MPTP (4x20 mg/kg) administered at two-hour intervals on the 23rd day (20). K252a was applied to the PD+K252a group for 14 days, starting from the 16th day of the experimental program, and an experimental PD model was created by applying MPTP every 2 hours on the 23rd day. Sodium hydrosulphite (NaHS, 5.6 mg/kg/day) (Merck, Istanbul, Turkey) was given to the PD+NaHS group as a H<sub>2</sub>S donor for 30 days (21), and an experimental PD model was created on the 23rd day with consecutive MPTP injections. Finally, NaHS injection was applied to the PD+NaHS+K252a group throughout the experimental period, K252a injection was applied from the 16th day for 14 days, and MPTP injections were administered on the 23rd day. All injections were performed intraperitoneally.

## Motor Behavior Tests

To assess the achievement of the PD model and the effects of BDNF and H<sub>2</sub>S on this model, animals in all groups were subjected to motor behavior tests on day 30 of the experimental program. The tests were repeated three times for all mice in the groups and the results obtained were arithmetically averaged. Balance beam test was applied to evaluate the motor performance and coordination. Time taken for the subjects to move 55 cm on a six mm diameter rod at a height of 10 cm from the ground was recorded. Mice were accustomed to the rod with three trials at five-minute intervals prior to the test (20). To reflect bradykinesia in the PD model the pole test was applied. A wooden pole with a rough surface of 1.5 cm diameter and 55 cm in height was placed vertically at the bottom of the cage. The time of turning upside down and descending to the cage floor of the mice placed on the pole with their heads up were recorded. Mice were accustomed to the pole with three trials at 30 second intervals prior to the test (20).

## Tissue Removal

At the end of the experimental period, mice in all groups were sacrificed under anesthesia with ketamine (80 mg/kg, i.p.) and xylazine (16 mg/kg, i.p.) diluted in saline. Half of the excised liver, kidney, stomach and intestinal tissues were taken into 10% neutral formalin for histological examinations, while the other half was frozen at -80°C for biochemical analyses.

## Histological Analyses

Tissues were embedded in paraffin after routine histological procedures, and then five µm thick sections were taken. The sections were examined under a light microscope after staining with Hematoxylin-Eosin (H-E) and scored between 1-3, in terms of tissue damage and cellular degeneration (depending on the presence of hypertrophic or shrunken cells, whether the cell borders are clear or not, and whether there is increased eosinophilia, cytoplasmic vacuolization and pyknotic nuclei in the cells, 1: low, 2: moderate, 3: severe).

## Biochemical Analyses

Tissues were homogenized and total antioxidant and total oxidant status (TAS and TOS) were measured with commercially available kits (Rel Assay, Düsseldorf, Germany). Results are given as mmol Trolox equivalents/L for TAS, and as micromolar hydrogen peroxide equivalents per liter (µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equivalents/L) for TOS.

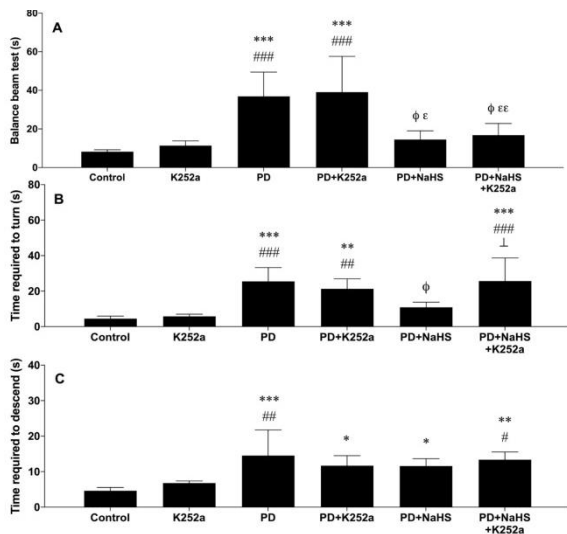
## Statistical Analyses

GraphPad Prism 9.0 program was used for statistical analysis. All obtained data was demonstrated as "mean±standard deviation". Tukey post hoc test was applied following one-way analysis of variance (ANOVA). 'P' values less than 0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

### Motor Behavior Tests Results

Mice in the PD (36.88±12.57 sec) and PD+K252a (39.09±18.52 sec) groups had longer time to cross the distance in the balance beam test than the control group (8.25±1.00 sec). This time decreased in the PD+NaHS (14.52±4.49 sec) and PD+NaHS+K252a (16,81±6,00 sn) groups, approaching the values of the control group. There was no statistically significant difference between the PD+NaHS and PD+NaHS+K252a groups (Figure-1A). Mice treated with MPTP exhibited a longer time to turn upside down (25.48±7.79 sec) and to descend (14.54±7.20 sec), than the control group (4.47±1.50 sec turn upside-down and 4.62±0.93 sec ground descent) in the pole test (Figure-1B and 1C). The time to turn upside down in the PD+NaHS group (10.88±2.88 sec) was diminished by NaHS treatment when compared to the PD group. No such improvement in head-downturn time was observed in the PD+NaHS+K252a group (25.71±12.98 sec) (Figure-1B). Although there was a decrease regarding the time to descend to the ground in the the PD+NaHS group (11.57±2.07 sec), it was not statistically different from the PD group. The value was similar in the PD+NaHS+K252a group (13.38±2.16 sec) (Figure-1C).

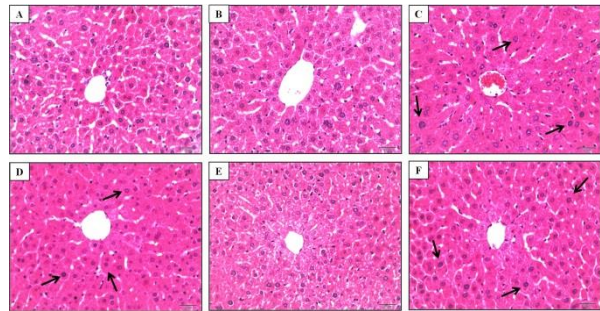


**Figure-1.** Balance beam test (A) and pole test (B and C) results applied to control and experimental groups (difference from control \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$ , \*\*\* $p < 0.0001$ , K252a # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$ , ### $p < 0.001$ , PD  $\phi p < 0.01$ , PD+K252a  $\epsilon p < 0.01$ ,  $\epsilon\epsilon p < 0.01$ , PD+NaHS  $\perp p < 0.01$ ).

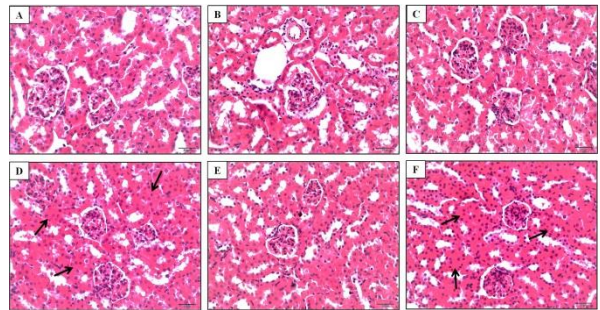
### Histological Analyses Results

The liver tissue's histological structure in the K252a group ( $0.42 \pm 0.53$ ) was found to be similar to the control group ( $0.28 \pm 0.48$ ). It was noticed that the typical polygonal shapes of the hepatocytes were distorted, they became hypertrophic, and the cell borders were less clear and the sinusoids narrowed in the PD ( $1.71 \pm 0.48$ ) and PD+K252a ( $2.00 \pm 0.57$ ) groups, compared to the control group. Additionally, increased eosinophilia was observed in these groups. The histological structure in the PD+NaHS group ( $1.00 \pm 0.57$ ) was closer to the control group. In the PD+NaHS+K252a group ( $1.57 \pm 0.53$ ), the histological structure was found to be similar to the PD and PD+K252a groups (Figure-2A-F and Figure-6A). The histological structure of kidney sections of K252a ( $0.71 \pm 0.48$ ), PD ( $0.85 \pm 0.69$ ) and PD+NaHS ( $0.57 \pm 0.53$ ) groups were similar to the control group ( $0.42 \pm 0.53$ ). It was noticed that some tubular cells became hypertrophic and cell borders were less clear and tubule lumens narrowed in PD+K252a ( $1.42 \pm 0.53$ ) and PD+NaHS+K252a ( $1.85 \pm 0.69$ ) groups (Figure-3A-F and Figure-6B). Additionally, slightly increased eosinophilia was observed in these groups. No significant difference was observed between the groups in terms of tissue damage and cellular degeneration in the corpus of the stomach tissues. (Figure-4A-F and Figure-6C). It

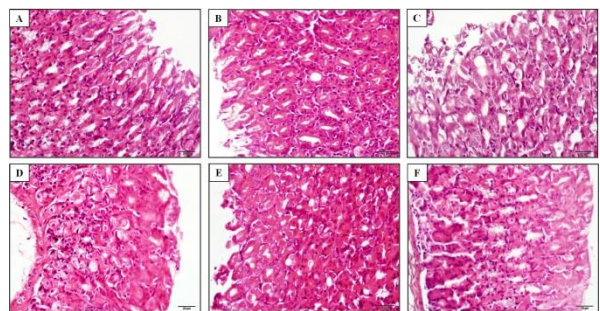
was noticed that some intestinal villus cells in duodenum became hypertrophic and there was in places cytoplasmic vacuolization in the PD+K252a group ( $1.57 \pm 0.78$ ) than the control group ( $0.28 \pm 0.48$ ). General histological structure of K252a ( $0.28 \pm 0.48$ ), PD ( $0.42 \pm 0.53$ ), PD+NaHS ( $0.57 \pm 0.53$ ) and PD+NaHS+K252a ( $0.57 \pm 0.53$ ) groups were similar to the control group (Figure-5A-F and Figure-6D).



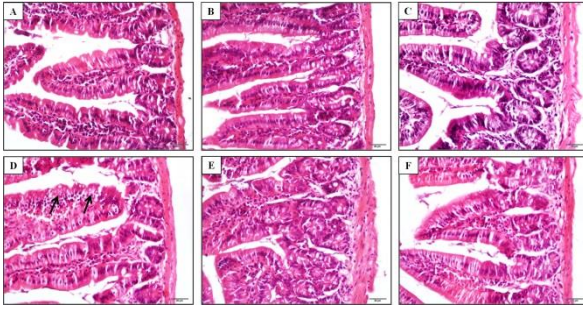
**Figure-2.** Liver, H-E staining, 40 × magnification. (A) Control group, (B) K252a group, (C) PD group, (D) PD+K252a group, (E) PD+NaHS group, (F) PD+NaHS+K252a group. Arrows indicate degenerated hepatocytes.



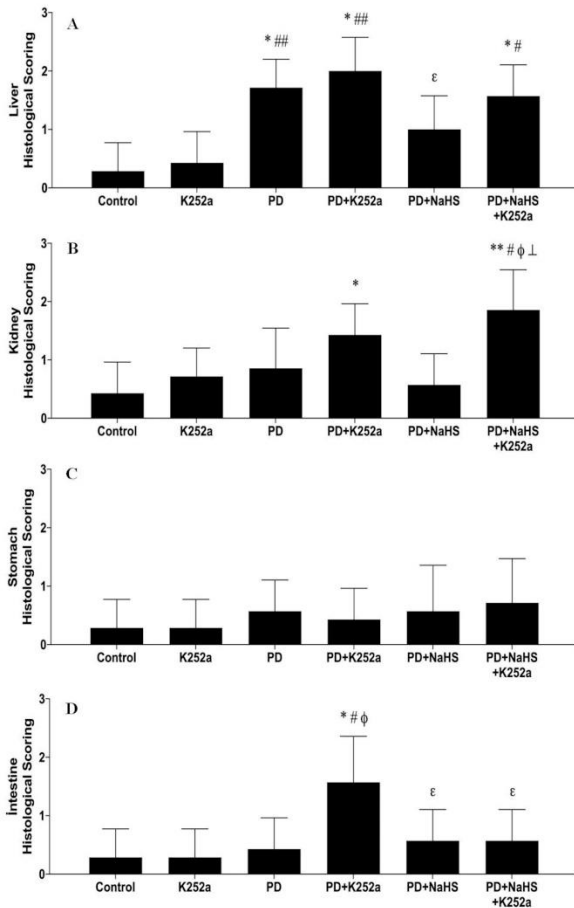
**Figure-3.** Kidney, H-E staining, 40 × magnification. (A) Control group, (B) K252a group, (C) PD group, (D) PD+K252a group, (E) PD+NaHS group, (F) PD+NaHS+K252a group. Arrows indicate degenerated renal tubules.



**Figure-4.** Stomach, H-E staining, 40 × magnification. (A) Control group, (B) K252a group, (C) PD group, (D) PD+K252a group, (E) PD+NaHS group, (F) PD+NaHS+K252a group.



**Figure-5.** Intestine, H-E staining, 40 × magnification. **(A)** Control group, **(B)** K252a group, **(C)** PD group, **(D)** PD+K252a group, **(E)** PD+NaHS group, **(F)** PD+NaHS+K252a group. Arrows indicate degenerated intestinal villus cells.



**Figure-6.** Histological scoring graph for tissue damage and cellular degeneration. **(A)** Liver (difference from control \* $p < 0.0001$ , K252a # $p < 0.01$ , ## $p < 0.001$ , PD+K252a  $\epsilon p < 0.01$ ), **(B)** Kidney (difference from control \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ , K252a # $p < 0.01$ , PD  $\phi p < 0.05$ , PD+NaHS  $\perp p < 0.01$ ), **(C)** Stomach, **(D)** Intestine (difference from control \* $p < 0.01$ , K252a # $p < 0.01$ , PD  $\phi p < 0.01$ , PD+K252a  $\epsilon p < 0.05$ ).

## Biochemical Analyses Results

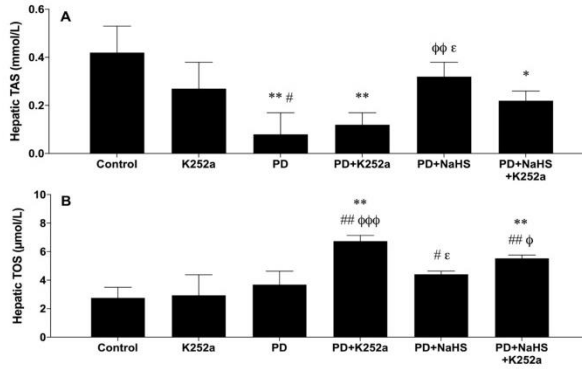
The liver TAS levels were significantly lower in the PD ( $0.08 \pm 0.09$  mmol/L) and PD+K252a ( $0.12 \pm 0.05$  mmol/L) groups compared to the control group ( $0.42 \pm 0.11$  mmol/L). Sodium hydrosulfite administration alone brought liver TAS levels closer to control in animals with Parkinson's ( $0.32 \pm 0.06$  mmol/L), while co-administration of NaHS and K252a ( $0.22 \pm 0.04$  mmol/L) significantly prevented the reduction of TAS levels. It was found that liver TOS values in MPTP-treated mice ( $3.69 \pm 0.94$   $\mu\text{mol/L}$ ) were similar to control ( $2.75 \pm 0.75$   $\mu\text{mol/L}$ ) and K252a ( $2.94 \pm 1.44$   $\mu\text{mol/L}$ ) groups. However, TOS level was significantly higher in the PD+K252a group ( $6.74 \pm 0.40$   $\mu\text{mol/L}$ ). Application of NaHS to PD ( $3.69 \pm 0.94$ ) and PD+K252a ( $5.53 \pm 0.23$   $\mu\text{mol/L}$ ) groups did not cause a significant reduction in TOS levels (Figure-7).

Renal TAS results did not differ significantly among the groups. TOS values were similar in the control ( $4.72 \pm 0.36$   $\mu\text{mol/L}$ ), K252a ( $4.50 \pm 0.38$   $\mu\text{mol/L}$ ), PD ( $4.42 \pm 1.52$   $\mu\text{mol/L}$ ) and PD+NaHS ( $4.92 \pm 0.73$   $\mu\text{mol/L}$ ) groups. On the other hand, administration of TrkB receptor antagonist to Parkinson's mice significantly increased renal TOS levels ( $6.26 \pm 0.61$   $\mu\text{mol/L}$ ). Co-administration of NaHS and K252a in animals with PD ( $6.77 \pm 0.47$   $\mu\text{mol/L}$ ) did not significantly alter TOS levels (Figure-8).

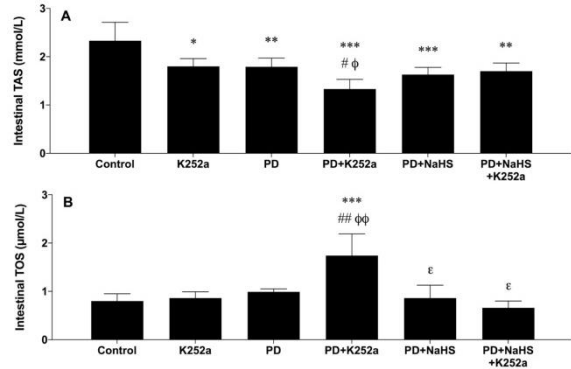
Gastric TAS results did not differ significantly among the groups. It was found that gastric TOS levels in the experimental groups administered MPTP neurotoxin ( $1.65 \pm 0.35$ ,  $1.72 \pm 0.10$ ,  $1.70 \pm 0.23$  and  $1.74 \pm 0.17$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively) were significantly increased compared to the control group ( $1.01 \pm 0.27$   $\mu\text{mol/L}$ ). In these groups, administration of K252a and NaHS did not further affect gastric TOS values (Figure-9).

Intestinal TAS values were observed to be significantly lower in all experimental groups compared to the control group. The decrease in antioxidant level was greatest in the PD+K252a group ( $1.33 \pm 0.20$  mmol/L). Total oxidant status levels in K252a ( $0.86 \pm 0.13$   $\mu\text{mol/L}$ ) and PD ( $0.99 \pm 0.06$   $\mu\text{mol/L}$ ) groups were similar to the control group ( $0.80 \pm 0.15$   $\mu\text{mol/L}$ ). Administration of TrkB receptor antagonist to mice with PD ( $1.74 \pm 0.45$   $\mu\text{mol/L}$ ) significantly increased TOS level in intestinal tissue compared to control group, while the administration of NaHS ( $0.66 \pm 0.14$   $\mu\text{mol/L}$ ) statistically decreased intestinal TOS level. However, it was determined that the application of NaHS in the PD group ( $0.86 \pm 0.27$   $\mu\text{mol/L}$ ) did not affect the result compared to the PD group (Figure-10).

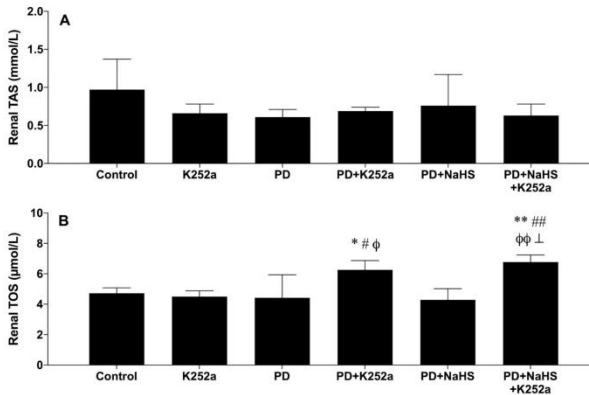




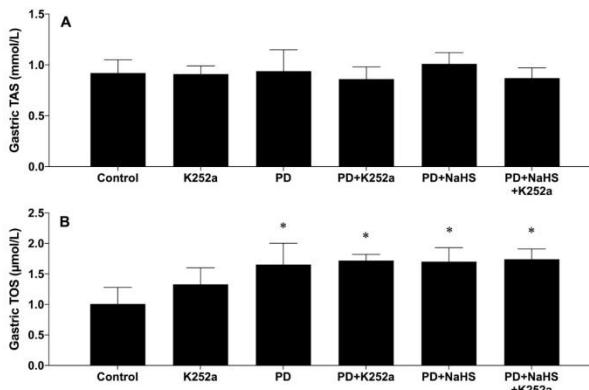
**Figure-7.** Hepatic (A) TAS and (B) TOS graphs of control and experimental groups (difference from control \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.001$ , K252a # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$ , PD  $\phi p < 0.05$ ,  $\phi\phi p < 0.01$ ,  $\phi\phi\phi p < 0.001$ , PD+K252a  $\epsilon p < 0.01$ ).



**Figure-10.** Intestinal (A) TAS and (B) TOS graphs of control and experimental groups (difference from control \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ , K252a # $p < 0.05$ , ## $p < 0.001$ , PD  $\phi p < 0.05$ ,  $\phi\phi p < 0.001$ , PD+K252a  $\epsilon p < 0.001$ ).



**Figure-8.** Renal (A) TAS and (B) TOS graphs of control and experimental groups (difference from control \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , K252a # $p < 0.05$ , ## $p < 0.01$ , PD  $\phi p < 0.05$ ,  $\phi\phi p < 0.01$ , PD+NaHS  $\perp p < 0.05$ ).



**Figure-9.** Gastric (A) TAS and (B) TOS graphs of control and experimental groups (difference from control \* $p < 0.01$ ).

## DISCUSSION

Based on the results of our previous study in which we examined the effects of  $H_2S$  on nerve damage in PD, and the role of the BDNF-TrkB pathway, we investigated the BDNF-related effects of  $H_2S$  on liver, kidney, stomach and intestinal tissues using different methods.

C57BL/6 mice that we used in our study are more sensitive than other rodents to the systemically administered MPTP neurotoxin, which causes PD by selectively destroying dopaminergic neurons in the SN region of the brain (22, 23). Consistent with the literature (20, 24), the presence of bradykinesia and poor motor performance and coordination observed in motor behavior tests in mice in the PD group demonstrated that the PD model was successfully established. Treatment with NaHS increased the success in motor behavior tests, this result proves that  $H_2S$  prevents deterioration in motor skills.

Endogenous production of  $H_2S$  is mediated primarily by cystathione  $\beta$ -synthase, cystathione  $\gamma$ -lyase, and 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. These enzymes are widely expressed in liver and kidney tissues and regulate hepatic and renal functions (25, 26). Long-term treatment with NaHS has been shown to prevent ROS generation and kidney damage through inhibition of apoptosis and inflammation. Therefore, it has been suggested that NaHS can be considered as a complementary therapeutic agent in protecting against kidney damage (27). In our study, the presence of oxidative stress in the liver tissue of mice with PD was demonstrated by a significant decrease in TAS level, a slight increase in TOS level, and

histologically cellular degeneration signs. It has been concluded that H<sub>2</sub>S can have an effect by increasing the basal antioxidant capacity in the liver, since a one-month NaHS administration reduced cellular degeneration, eliminated the decrease in TAS, but did not cause a significant change in TOS level. Because the hepatic TAS and TOS levels were not affected when K252a was given alone, it was realised that endogenous BDNF did not have a significant effect on hepatic oxidative stress in basal conditions. However, the presence of oxidative stress signs in the PD+K252a group and while the TAS value in this group was not different from the PD group, the high TOS value suggested that endogenous BDNF may also be protective against hepatic oxidative stress under stress/damage situations. The fact that there was no statistical difference between the PD+K252a and the PD+NaHS+K252a groups in terms of histological evaluation and oxidative stress, was interpreted as no significant protective effect of H<sub>2</sub>S for the liver in these conditions.

In kidney tissue, different from other experimental groups, the presence of cellular degeneration and significantly increased TOS levels were found in the PD+K252a group compared to the control group. This result, similar to the one recorded in the liver, suggested that endogenous BDNF may be protective against renal oxidative stress, especially under stress conditions such as MPTP, although not in basal conditions. The fact that the TOS level in the PD+NaHS+K252a group was not different from the PD+K252a group demonstrated that H<sub>2</sub>S was not protective in the kidney. In the PD+NaHS group neither oxidative stress nor histological structure was different from the control or PD group. Contrary to literature findings showing that H<sub>2</sub>S is protective in gentamicin-induced kidney injury (27), it does not seem to have any effect on oxidative stress or tissue morphology in the kidneys of subjects with PD. This may be due to the fact that the cellular responses given in different injury models are not the same. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine administration may have caused a downregulation or inhibition of cellular pathways that mediate the action of H<sub>2</sub>S in kidney tissue.

As a result of clinical and experimental studies, it has been understood that H<sub>2</sub>S can show mostly proinflammatory, but also anti-inflammatory effects on the intestinal mucosa. It has been stated that endogenously produced H<sub>2</sub>S is a prosecretory neuromodulator and a relaxing agent for intestinal contractility (28). As a result of

our research, it was determined that MPTP, K252a and NaHS did not cause any histological difference in the stomach, and the administration of MPTP and K252a separately or together did not change TAS, but increased TOS in groups with a PD model. There was no evidence that NaHS was protective in the stomach. Intestinal tissue differed from other peripheral tissues we studied in terms of its sensitivity to both endogenous BDNF and exogenous H<sub>2</sub>S. The decrease in TAS in the group given K252a alone, shows that endogenous BDNF is effective in this tissue even under basal conditions and exhibit a contribution to basal antioxidant defense. Compared to PD and K252a groups TAS level was lower and TOS level was higher in PD+K252a group. There was also cellular degeneration in this group. These results show that BDNF plays a protective role against oxidative stress in the intestine in both basal and PD conditions and becomes more susceptible to damage when its effect is inhibited. Exogenous H<sub>2</sub>S seems to have no effect in PD-induced subjects, as oxidative stress and histological structure in the PD+NaHS group were not different from the control or PD group. However, the fact that the oxidative stress in the PD+NaHS+K252a group was significantly lower compared to the PD+K252a group was interpreted as that H<sub>2</sub>S was protective for the intestinal tissue in these conditions and TrkB receptors had no role in this protective effect.

## CONCLUSION

This study, in which we revealed for the first time using biochemical and histological data how peripheral organs are affected in the acute PD model and the protective role of BDNF and H<sub>2</sub>S in this process against oxidative stress, sheds light on our better understanding of PD from different aspects. Experimental model of Parkinson's induced by MPTP and inhibition of the BDNF-TrkB pathway caused cellular changes in the liver, kidney, and intestine indicating oxidative stress-induced degeneration. Endogenous BDNF was found to be protective against oxidative stress in liver, kidney, and intestine. It was revealed that NaHS protects the histological structure especially in liver and intestinal tissue and supports the process by increasing the antioxidant capacity in the liver and decreasing the oxidant capacity in the intestine. It was observed that the stomach was not affected by these agents.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.






## References

1. Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annual Review of Neuroscience* 2005; 28:57-87.
2. Giovannini D, Andreola F, Spitalieri P, Krasnowska EK, Colini Baldeschi A, Rossi S, et al. Natriuretic peptides are neuroprotective on in vitro models of PD and promote dopaminergic differentiation of hiPSCs derived neurons via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Cell Death Discovery* 2021; 7(1):330.
3. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)* 2014; 6(1):65-74.
4. Narmashiri A, Abbaszadeh M, Ghazizadeh A. The effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on the cognitive and motor functions in rodents: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2022; 140:104792.
5. Arora PK, Riachi NJ, Harik SI, Sayre LM. Chemical oxidation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and its in vivo metabolism in rat brain and liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1988; 152(3):1339-47.
6. Lai F, Jiang R, Xie W, Liu X, Tang Y, Xiao H, et al. Intestinal Pathology and Gut Microbiota Alterations in a Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neurochemical Research* 2018; 43(10):1986-99.
7. Menozzi E, Macnaughtan J, Schapira AHV. The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance. *Annals of Medicine* 2021; 53(1):611-25.
8. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21(3):1170.
9. Iu ECY, Chan CB. Is Brain-Derived Neurotrophic Factor a Metabolic Hormone in Peripheral Tissues? *Biology (Basel)* 2022; 11(7):1063.
10. Afsar B, Afsar RE. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a multifaceted marker in chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology* 2022; 26(12):1149-59.
11. Okugawa Y, Tanaka K, Inoue Y, Kawamura M, Kawamoto A, Hiro J, et al. Brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B pathway in gastric cancer. *British Journal of Cancer* 2013; 108(1):121-30.
12. Biddinger JE, Fox EA. Reduced intestinal brain-derived neurotrophic factor increases vagal sensory innervation of the intestine and enhances satiation. *Journal of Neuroscience* 2014; 34(31):10379-93.
13. Esfandi F, Bouraghi H, Glassy MC, Taheri M, Kahaei MS, Kholghi Oskooei V, et al. Brain-derived neurotrophic factor downregulation in gastric cancer. *Journal of Cellular Biochemistry* 2019; 120(10):17831-7.
14. Yarmohammadi F, Hayes AW, Karimi G. The cardioprotective effects of hydrogen sulfide by targeting endoplasmic reticulum stress and the Nrf2 signaling pathway: A review. *BioFactors* 2021; 47(5):701-12.
15. Sarukhani M, Haghdoost-Yazdi H, Sarbazi Golezari A, Babayan-Tazehkand A, Dargahi T, Rastgoo N. Evaluation of the antiparkinsonism and neuroprotective effects of hydrogen sulfide in acute 6-hydroxydopamine-induced animal model of Parkinson's disease: behavioral, histological and biochemical studies. *Neurological Research* 2018; 40(7):523-31.
16. Abdel-Zaher AO, Abd-Ellatief RB, Aboulhagag NA, Farghaly HSM, Al-Wasei FMM. The potential relationship between gasotransmitters and oxidative stress, inflammation and apoptosis in lead-induced hepatotoxicity in rats. *Tissue and Cell* 2021; 71:101511.
17. Scammahorn JJ, Nguyen ITN, Bos EM, Van Goor H, Joles JA. Fighting Oxidative Stress with Sulfur: Hydrogen Sulfide in the Renal and Cardiovascular Systems. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(3):373.
18. Gao S, Li W, Zou W, Zhang P, Tian Y, Xiao F, et al. H<sub>2</sub>S protects PC12 cells against toxicity of corticosterone by modulation of BDNF-TrkB pathway. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 2015; 47(11):915-24.
19. Paul BD, Snyder SH. Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease. *Biochemical Pharmacology* 2018; 149:101-9.
20. Hacioglu G, Cirrik S, Tezcan Yavuz B, Tomruk C, Keskin A, Uzunoglu E, et al. The BDNF-TrkB signaling pathway is partially involved in the neuroprotective effects of hydrogen sulfide in Parkinson's disease. *European Journal of Pharmacology* 2023; 944:175595.

21. Liu Y, Liao S, Quan H, Lin Y, Li J, Yang Q. Involvement of microRNA-135a-5p in the Protective Effects of Hydrogen Sulfide Against Parkinson's Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2016; 40(1-2):18-26.
22. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell and Tissue Research* 2004; 318(1):215-24.
23. Choi JY, Yun J, Hwang CJ, Lee HP, Kim HD, Chun H, et al. (E)-2-methoxy-4-(3-(4-methoxyphenyl) prop-1-en-1-yl) Phenol Ameliorates MPTP-Induced Dopaminergic Neurodegeneration by Inhibiting the STAT3 Pathway. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20(11): 2632.
24. Hou X, Yuan Y, Sheng Y, Yuan B, Wang Y, Zheng J, et al. GYY4137, an H<sub>2</sub>S Slow-Releasing Donor, Prevents Nitritative Stress and  $\alpha$ -Synuclein Nitration in an MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8:741.
25. Aziz NM, Elbassuoni EA, Kamel MY, Ahmed SM. Hydrogen sulfide renal protective effects: possible link between hydrogen sulfide and endogenous carbon monoxide in a rat model of renal injury. *Cell Stress Chaperones* 2020; 25(2):211-21.
26. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Wang XY, Bian JS. Implications of hydrogen sulfide in liver pathophysiology: Mechanistic insights and therapeutic potential. *Journal of Advanced Research* 2020; 27:127-35.
27. Askari H, Seifi B, Kadkhodae M, Sanadgol N, Elshiekh M, Ranjbaran M, et al. Protective effects of hydrogen sulfide on chronic kidney disease by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis. *EXCLI Journal* 2018; 17:14-23.
28. Blachier F, Davila AM, Mimoun S, Benetti PH, Atanasiu C, Andriamihaja M, et al. Luminal sulfide and large intestine mucosa: friend or foe? *Amino Acids* 2010; 39(2):335-47.

## Investigation of the morphometric structure of the retinal nerve fiber layer in patients with chronic obstructive pulmonary disease by optical coherence tomography

*Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda retina sinir lifi tabakasının morfometrik yapısının optik koherens tomografi ile incelenmesi*

Sibel Ateşoğlu Karabaş<sup>1</sup>  Aymelek Çetin<sup>2</sup>  Gazi Gülbaş<sup>3</sup>   
Cem Çankaya<sup>4</sup>  Deniz Şenol<sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> İnönü University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Malatya, Türkiye

<sup>3</sup> İnönü University Faculty of Medicine Department of Chest Diseases, Malatya, Türkiye

<sup>4</sup> İnönü University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology, Malatya, Türkiye

<sup>5</sup> Düzce University Faculty of Medicine Department of Anatomy, Düzce, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** To examine the changes in the retinal nerve fiber layer (RNFL) with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) in individuals diagnosed with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), according to Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

**Materials and Methods:** The study consisted of people 18 years or older, including 76 patients with COPD and 80 healthy control groups. Patients with COPD have been examined in four groups A, B, C and D, according to GOLD. RNFL thickness was examined through Optic Nerve Head (ONH) centered in four quadrants; superior, inferior, temporal, and nasal.

**Results:** In the Optic Nerve Head-centered peripapillary area, the RNFL thickness was observed to be thinner than control group in the inferior quadrant in GOLD B, GOLD C, and GOLD D groups compared to the control group ( $p=0.002$ ). In the temporal quadrant, GOLD A and GOLD C groups were the thickest ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** The patients with COPD included in our study were divided into groups by evaluating them according to the updated GOLD criteria and we think that this aspect has contribution to the literature. It has been observed that COPD causes changes in the RNFL, especially in its later stages. It would be appropriate to consult in terms of eye diseases for the evaluation of retinal functions in COPD patients.

**Keywords:** Morphometry, chronic obstructive pulmoner disease, Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, retinal nerve fiber layer.

**NOTE:** The study has been presented at the "II. International Battalgazi Scientific Studies Congress" between March 15-17, 2019.

### ÖZ

**Amaç:** Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)'a göre Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) tanısı alan bireylerde

retina sinir lifi tabakası (RSLT)'nda oluşan değişimlerin Spektral Domain-Optik Koherans Tomografi (SD-OCT) ile incelenmesi amaçlanmaktadır.

Corresponding author: Sibel Ateşoğlu Karabaş  
Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine  
Department of Anatomy, Kahramanmaraş, Türkiye  
E-mail: [sibelatesoglu@gmail.com](mailto:sibelatesoglu@gmail.com)  
Application date: 03.04.2023 Accepted: 31.10.2023

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 18 yaş ve üstü 76 KOAH'lı, 80 sağlıklı birey dahil edilmiştir. KOAH'lı hastalar GOLD'a göre tanı konularak A, B, C ve D olmak üzere dört grupta incelenmiştir. RSLT kalınlıkları optik sinir başı (OSB) merkezli superior, inferior, temporal ve nazal olmak üzere dört kadranda incelenmiştir.

**Bulgular:** OSB merkezli peripapillar alanda RSLT kalınlığının; inferior kadranda GOLD B, GOLD C ve GOLD D gruplarında kontrol grubuna göre daha ince ( $p=0.002$ ), temporal kadranda ise GOLD A ve GOLD C gruplarında en kalın olduğu tesbit edilmiştir ( $p=0.001$ ).

**Sonuçlar:** Çalışmamıza dâhil edilen KOAH'lı hastalar güncellenen GOLD kriterlerine göre değerlendirilerek gruplara ayrılmıştır ve bu yönüyle literatüre zenginlik katmış olduğunu düşünmekteyiz. KOAH'ın özellikle ilerleyen evrelerinde RSLT'nda değişikliklere yol açtığı görülmüştür. KOAH'lıların retinal fonksiyonlarının değerlendirilmesi için göz hastalıkları açısından konsülte edilmesi uygun olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Morfometri, kronik obstruktif akciğer hastalığı, Spektral Domain-Optik Koherans Tomografi, retina sinir lifi tabakası.

## INTRODUCTION

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease condition caused by the body's abnormal inflammatory response to small particles or certain gases that can damage the airways, leading to progressive airway narrowing and irreversible airflow limitation (1). Inflammation in COPD is usually caused by exposure to harmful substances such as cigarette smoke. These inhaled irritants cause vascular endothelial cells and circulating leukocytes to become active. Platelets and leukocytes released by the bone marrow initiate the release of C-reactive protein (CRP, interleukins and fibrinogen) and thus inflammation. In addition to triggering the production of inflammatory mediators, they also cause tissue damage (2).

Retinal nerve fiber layer (RNFL) and choroid layers are complex microvascular systems that can be easily affected by systemic diseases such as COPD (3). It has been proven by studies that COPD also causes a decrease in RNFL and ganglion cell layer (GCL) thickness (4). There are studies showing that endothelin-1 (ET-1), a vasoconstrictor that causes systemic vascular effects due to oxidative stress, is increased in both plasma and urine of patients with COPD (5). It has been found that high resistance is seen in many orbital arteries due to the increase in ET-1 enzymes in COPD (6). Such disturbances in hemodynamic blood circulation in the fundus lead to decreased perfusion of the optic nerve head (ONH) and loss of ganglion cells in the retina (7). Normal choroidal vasculature is necessary for the retina to function. Decreased thickness of the choroidal layer or loss of vascular structures also

cause damage in photoreceptors (4). High-resolution spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), which provides noninvasive visualization of the retrobulbar hemodynamics of COPD and its clinical effects on retinal layers, is an indispensable imaging method used in clinics (8).

It should be kept in mind that all structures in the eye may be affected in hypoxia and systemic inflammation occurring in COPD (9). There have been several studies showing a reduction in RNFL thickness in COPD, but controversial results have been obtained. As far as we know, there are a limited number of studies examining COPD in four stages according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) and evaluating RNFL with SD-OCT. In this study, we aimed to reveal the possible effects of the disease on RNFL by dividing COPD into four groups according to GOLD and examining the thickness of the RNLF with SD-OCT.

## MATERIALS and METHODS

Participants were asked to sign a volunteer form indicating their acceptance of the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Participants and Study Design

Patients diagnosed according to GOLD were divided into four groups as GOLD A, GOLD B, GOLD C, and GOLD D, and the total sample number was calculated as 76, with 19 patients in each group. Measurements were taken from both eyes of the patients, and a total of 152 eyes from the patient group were studied. The control group was determined as 80 individuals and

measurements were taken from both eyes, resulting in a total of 160 eyes included in the control group.

### **Spirometry tests**

Participants were selected from patients who came to the chest diseases outpatient clinic for routine examinations and were diagnosed with COPD. Routine examinations such as anamnesis, physical examination findings, spirometry, pulmonary function tests, number of symptoms/exacerbations are performed to patients who come to the chest diseases outpatient clinic, and their stage of COPD was determined as GOLD A, GOLD B, GOLD C, and GOLD D according to GOLD by the physician. As a result of spirometry measurements, the grouping of patients according to airflow limitation is demonstrated in Table-1 (Table-1).

### **Ophthalmic examination**

Patients included in the study were directed to the ophthalmology clinic and a comprehensive ophthalmologic examination was performed by the same ophthalmologist. Assessment of the anterior segment structures with biomicroscope, refractive error (RE), axial length (AL), intraocular pressure best-corrected visual acuity (BCVA), measurement, and a detailed fundus examination was performed. We included subjects with  $AL \leq 24$  mm,  $BCVA \geq 8/10$ , an open angle evident on gonioscopy,  $RE \leq \pm 3.0$  diopters, a cup-to-disc ratio  $\leq 0.3$  in each eye, cup-to-disc ratio asymmetry  $\leq 0.2$ , intraocular pressure  $\leq 21$  mm Hg. Cases resulting in no ocular and systemic disease were eligible for the study. Patients with ocular pathologies such as macular degeneration, history of ocular surgery, ocular hypertension, uveal and ocular inflammation, eye trauma, amblyopia, optic neuropathy, cardiovascular diseases and diabetes mellitus were excluded.

### **SD-OCT**

Retinal images were taken with OCT from patients approved for the study. In RNFL thickness examinations, all measurements were made with SD-OCT (NIDEK RS-3000, Aichi, Japan) device and Heidelberg Engineering OCT-Spectral device. During the measurement, the patient's head was kept upright and in the same posture. The best of the measurements are recorded for analysis, provided that the signal strength is not less than 7. No medication or

invasive administration was performed to the patients for retinal measurements. To measure peripapillary RNFL thickness, optic disc cube scan protocol ( $200 \times 200$  pixels) images were recorded in a  $6 \times 6$  mm<sup>2</sup> area with optic disc center. RNFL thickness was examined through Optic Nerve Head (ONH) centered in four quadrants; superior, inferior, temporal, and nasal. Other data obtained from the patients included oxygen saturation by pulse oximetry, gender, age, their height in centimeters, their weight in kilograms and body mass index (BMI) calculation.

### **Statistical Analysis**

For statistical analysis of the data, IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) package program was used. To compare the groups, the Kruskal-Wallis test and the Conover binary comparison method were used respectively. These data are summarized as median, minimum, and maximum values. In evaluating the level of significance in the analysis, a P-value equal to and less than 0.05 was considered statistically significant.

## **RESULTS**

The ages of the individuals in the GOLD A group were found to be significantly younger compared to other COPD groups ( $p=0.001$ ). There was no significant difference between the control group and the GOLD groups in terms of BMI ( $p=0.147$ ). Oxygen saturation was found to be the highest in the GOLD A and the lowest in the GOLD D group ( $p=0.001$ ) (Table-2). 84.2% of the GOLD A group were male, 15.8% female; 94.7% of the GOLD B group were male, 5.3% female; 73.7% of the GOLD C group were male, 26.3% female; 94.7% of the GOLD D group were male 5.3% of them were female.

ONH-centered RNFL thickness measurements in the superior and nasal quadrants were not different between the GOLD groups and the control group ( $p$ , 0.098 and 0.073, respectively); in the inferior quadrant, GOLD B, C, and D groups were thinner than the control group and there was no difference in GOLD A ( $p = 0.002$ ); and in the temporal quadrant, it was observed the thickest in GOLD A and C groups ( $p = 0.001$ ) (Table-3, Figure-1).

**Table-1.** Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Classification.

COPD Stages	COPD Severity	Respiratory Function Test Values	
		Postbronchodilator FEV1/FVC	FEV 1(% predicted)
<b>GOLD A</b>	Mild	< 0.7	FEV1 ≥ 80
<b>GOLD B</b>	Moderate	< 0.7	50 ≤ FEV1 < 80
<b>GOLD C</b>	Severe	< 0.7	30 ≤ FEV1 < 50
<b>GOLD D</b>	Very Severe	< 0.7	FEV1 < 30 or < 50 and chronic respiratory failure

**Abbreviations:** COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD A, Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD B, Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD C, Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD D, Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease; FEV1, Volume of air exhaled in one second of forced expiration, FVC, Forced vital capacity.

**Table-2.** Demographic properties and oxygen saturation of groups.

Variable	Control Group	GOLD A Group	GOLD B Group	GOLD C Group	GOLD D Group	p
<b>Age (Year)</b>						
<b>Means ± SD</b>	51.01±13.03	55.11±13.96	64.37±9.25	63.16±8.81	65.47±8.63	0.001
<b>(Min-Max)</b>	(22-85) <sup>a</sup>	(30-79) <sup>a</sup>	(46-81) <sup>b</sup>	(39-86) <sup>b</sup>	(50-81) <sup>b</sup>	
<b>BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<b>Means ± SD</b>	26.13±3.55	26.32±4.47	24.37±2.85	24.47±4.89	23.74±3.98	0.147
<b>(Min-Max)</b>	(20-38)	(19-36)	(20-31)	(18-34)	(25-16)	
<b>Oxygen saturation(%)</b>						
<b>Means ± SD</b>	96.42±1.66	95.84±1.89	92.68±3.46	93.32±2.31	89.37±6.27	0.001
<b>(Min-Max)</b>	(92-99) <sup>a</sup>	(93-98) <sup>a</sup>	(85-98) <sup>b</sup>	(88-96) <sup>b,c</sup>	(70-96) <sup>c</sup>	

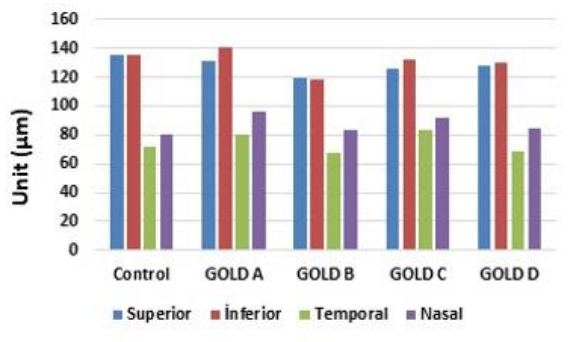
**Abbreviations:** BMI, Body mass index, GOLD A, Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD B, Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD C, Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD D, Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ( a,b,c: It shows the significant difference (p <0.05) among the means indicated by different letters (a-b-c) in the same line).

**Table-3.** Retinal nerve fiber layer thickness measurements of groups in four quadrants from discus nervi optici.

ONH from RNFL c(µm)	Control Group	GOLD A Group	GOLD B Group	GOLD C Group	GOLD D Group	p
<b>Superior</b>	135 (28-350)	131.5 (55-320)	119 (50-330)	125.5 (102-404)	127.5 (45-577)	0.098
<b>Inferior</b>	135 (0-654) <sup>a,c</sup>	141 (46-491) <sup>a</sup>	118.5 (39-185) <sup>b</sup>	132 (77-410) <sup>b,c</sup>	129.5 (49-900) <sup>b,c</sup>	0.002
<b>Temporal</b>	71.5 (23-631) <sup>a</sup>	80 (47-335) <sup>b,c</sup>	68 (43-189) <sup>a,b</sup>	84 (38-805) <sup>c</sup>	69 (0-527) <sup>a</sup>	0.001
<b>Nasal</b>	80 (34-721)	96.5 (53-276)	84 (30-185)	91.5 (33-470)	84.5 (25-875)	0.073

**Abbreviations:** ONH, Optic nerve head; RNFL, Retinal nerve fiber layer; µm, micrometer; GOLD A, Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD B, Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD C, Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GOLD D, Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ( a,b,c: It shows the significant difference (p <0.05) among the means indicated by different letters (a-b-c) in the same line).





**Figure-1.** Retinal nerve fiber layer thickness measurements in the peripapillary area.

## DISCUSSION

COPD is a chronic disease increasing in prevalence, and causing serious consequences in physical, mental, and social aspects (10). Especially in developing countries, COPD and COPD related deaths are higher in males than in females (11).

In studies investigating the frequency of COPD and gender correlation, a male predominance is reported. Among 62 patients with COPD, 51 were males and 11 were females in a study performed by Wegner et al. (12). Postma et al. reported that 81% of the patients were male and 19% were female (13). When we look at the studies conducted in Turkey, it has been determined that COPD is more common in men than in women (14). Similar to the studies conducted, also in our study it was observed that COPD was more common in male individuals in all GOLD groups. We can explain this situation in the underdeveloped and developing countries by the fact that smoking habit and amount of use is higher in men than in women. In addition to this, we can say that occupational exposure is higher in men than women because men work more than women in places that require more muscle strength such as mines and factories.

COPD not only affects the lungs but also brings many systemic disorders such as nutritional deficiency, malnutrition, skeletal-muscle dysfunction, cardiovascular, endocrinological, and neurological effects (10). For this reason, dietary habits of those diagnosed with COPD also gain importance. Our results show that there is no difference between the healthy individuals and COPD groups in terms of BMI. In the research by Özçimen et al. on patients with COPD, the BMI of the patient group was found  $22.90 \pm 1.75 \text{ kg/m}^2$ , the control group was found

$22.30 \pm 1.81 \text{ kg/m}^2$  and demonstrated no statistically significant difference (4). Our BMI results were in parallel with the results of Özçimen et al.

Over time, COPD may affect all systems in our body, leading to some changes in metabolism, some structural disruptions in the respiratory muscles, and consequently hypoxia and hypercapnia, decreased ventilation in the alveoli and thus decreased arterial oxygen saturation (15). Özçimen et al. detected that the oxygen saturation measured by pulse oximetry was  $87.00 \pm 8.70\%$  in COPD patients and  $91.21 \pm 4.35\%$  in the control group. It is suggested that resulting hypoxia causes ganglion cell death and decreased RNFL thickness in COPD patients (4). Also, Pesci et al. obtained partial oxygen pressure as 70.8 mmHg in COPD patients and 95.5 mmHg in the control group (2). Salepçi et al. reported oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) as  $92.20 \pm 3.83\%$  in patients with COPD (16). Özer et al. measured the oxygen saturation with pulse oximetry and found  $96.8 \pm 0.5\%$  in patients with the I.group mild COPD;  $94.1 \pm 1.4\%$  in II. group with moderate COPD;  $90.0 \pm 2.7\%$  in III. group with severe COPD and  $97.3 \pm 0.9\%$  in the control group (6). In our study, oxygen saturation was highest in the control group and lowest in the severe GOLD D group, similar to study by Özer et al. The results of our study are consistent with all of these studies, and it is revealed that oxygen saturation is lower in individuals with COPD compared to the control group.

It has been proven by studies that COPD causes a decrease in RNFL and GCL thickness (4). In our study, RNFL thickness in the peripapillary area was found to be statistically significantly thinner in the inferior quadrant in the GOLD B, C and D groups compared to the control group. Ghee et al. found that there was no difference between the GOLD 1 and GOLD 2 groups in the inferior quadrant with the control group, but there was a statistically decrease in GOLD 3 and GOLD 4 (17). Our results are in great agreement with this study, but in our study, there was a decrease in the GOLD B as well. Similar to our results, a study showed that RNFL thickness in the inferior quadrant was thinner in the COPD group compared to the healthy individuals. They suggest that this decrease is due to systemic inflammation and hypoxia (18). We also think that there is a decrease in RNFL in the inferior quadrant due to hypoxia due to the inability to

provide effective ventilation in COPD. Hypoxia and inflammation caused by COPD, which is a chronic systemic disease, lead to the emergence of certain substances that are indicators of oxidative stress and may disrupt the balance between oxidant-antioxidant (19). This causes the nerves in the axons and the cells in the ganglia to be destroyed (20). The retina layer, which has a very fast metabolic activity, naturally consumes oxygen quite rapidly. In the later stages of COPD, hypoxemia occurs due to the effect of the gas exchange unit of the lungs, while hypercapnia develops due to the effect of ventilation. We believe that this situation may lead to impaired metabolism in the retina layer and a decrease in its thickness. Again, we think that the higher impact in the inferior quadrant in the GOLD B, C and D groups may be due to the higher mean age of these groups compared to the GOLD A and control groups. In healthy individuals, endothelial tissue maintains an important balance between substances vasoconstrictive effects such as thromboxane, prostaglandin H, ET-1 originating from the endothelium and nitric oxide, which is a vasodilator (21). In particular, nitric oxide and ET-1 are responsible for maintaining blood flow in the eye and tone in arterioles (22). In COPD patients, have shown an increase in serum and urine ET-1 levels due to endothelial dysfunction (5,23). Endothelial dysfunction in COPD patients is thought to be caused by oxidative stress due to widespread smoking, persistent hypoxia and circulating inflammatory cytokines (24). It is widely believed that ET-1 levels in plasma, especially when persistent hypoxia occurs, increase blood flow resistance in the arteries of the eye through vasospasm and affect the retinal vessels (21,25). This situation suggests that it causes RNFL thinning. Alim et al. reported that the inferior quadrant was decreased in the COPD group compared to the healthy group, but the difference was not significant (26). Gok et al. did not find a difference in the inferior quadrant of COPD patients compared to the healthy group, and they also stated that there was no difference between the GOLD groups (27). Turan et al. stated that they did not detect a statistical difference in the inferior quadrant in their study in patients with advanced COPD (28). These results are similar to the results of the GOLD A group in our study.

In our results, it was observed that RNFL thickness in the superior quadrant decreased in

GOLD A, B, C and D groups compared to the healthy group, but the difference was not significant. In Uğurlu et al. studies, a decrease was detected in the superior quadrant similar to our findings, however, it was observed that there was no statistical difference (18). In Alim et al. study, similar to our results, they stated that the superior quadrant decreased in the COPD group compared to the healthy group, however, this difference was not significant (26). Gok et al. stated in their study that the superior quadrant did not change in COPD patients compared to the healthy group, and at the same time, there was no statistical difference between the GOLD1, 2 and GOLD 3, 4 groups compared to the healthy individuals, similar to our findings (27). In a study, contrary to our results, it was stated that there was a significant decrease in the superior quadrant of the GOLD 1, 2, 3 and 4 groups compared to the control group (17). In a research conducted in patients with third and fourth stage COPD, contrary to our results, it was found that RNFL thickness was higher in the superior quadrant when compared to the healthy individuals (28). When the results of the studies in the literature are evaluated, the results regarding the RNFL thickness of individuals differ. We think that these differences might be due to the selection of patients examined, the number of samples, gender ratios, differences in mean ages, and different measurement methods used.

In our results, it was found that RNFL thickness in the nasal quadrant reduced in COPD groups compared to healthy subjects, but this decrease was not significant. Similar to our results, a decrease in the nasal quadrant was detected in the different studies performed, but it was determined that there was no statistical difference (18,26-28). Similar to our study, the results of Ghee et al. showed that there was no decrease in GOLD 1 only. They determined that there was a significant decrease in the nasal quadrant in the GOLD 2, 3 and 4 groups. They also stated that there is a strong relationship between the severity of COPD and RNFL thickness, and that as the GOLD stage increases, the increased resistance in the peripheral airway compromises ocular blood flow and causes a decrease in RNFL thickness (17).

In our study, it was concluded that RNFL thickening in the temporal quadrant was observed in the GOLD A and C groups compared to the healthy individuals. The difference was

found to be significant. In the research conducted by Turan et al. in individuals with third and fourth stage COPD, it was found that RNFL thickness in the peripapillary area was higher in the temporal quadrant compared to healthy individuals (28). Similar to this study, in the temporal quadrant in our study, it was determined that there was thickening in the severe stage GOLD C group compared to the others. Contrary to our results in other studies, a decrease was found in the temporal quadrant, but the difference was not significant (18, 26, 27). In another study, contrary to our results, it was determined that there was a decrease in all four GOLD groups compared to the healthy group (17). Studies in the literature it has been suggested that migraine attacks and changes in retinal or ONH microcirculation may cause hypoperfusion in migraine patients (29,30). Likewise, if COPD is not controlled, it causes many complications such as pulmonary insufficiency, tricuspid insufficiency, secondary pulmonary hypertension, respiratory insufficiency, cyanosis, lung cancer, and hypoxemia (4). We believe that these complications may lead to decrease in RNFL thickness and visual impairments in the long term by causing hypoperfusion in the retinal layer.

The limited sample size and the fact that the majority of the participants were male individuals

constitute a limitation of this study. As the weakness of the study, it would be appropriate to explain that the age distribution between the groups is not similar. Although there are a few studies in the literature that reveal RNFL thickness in COPD cases, the number of studies is still inadequate. Further research should be undertaken to investigate this subject.

## CONCLUSION

We believe that RNFL thickness can be useful for our physicians in determining the possible effects of COPD on the retina and clinical evaluation of the patient. The patients with COPD included in our study were divided into groups by evaluating them according to the updated GOLD criteria and we think that this aspect has added richness to the literature. According to our findings, it was determined that COPD affects RNFL. As a result, it would be appropriate to consult the eye diseases department in terms of retinal functions in patients with COPD.

**Conflict of interest:** The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

**Funding:** I would like to thank the İnönü University Scientific Research Projects Coordination Unit which supports this study. (ID:771 Project number: TDK-2018-771).

## References

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. *Am J Respir Crit Car Med.* 2017; 195: 557-82.
2. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12(2): 380–6.
3. Xin C, Wang J, Zhang W, et al. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS). *Eye* 2014; 28(4): 415–21.
4. Özçimen M, Sakarya Y, Kurtipek E, et al. Peripapillary choroidal thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; 35: 26-30.
5. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 30–5.
6. Ozer T, Altin R, Ugurbas SH, et al. Color Doppler evaluation of the ocular arterial flow changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 63-8.
7. Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, et al. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011; 39(3): 252-8.
8. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 496–500.
9. Adhi M, Duker JS. Optical coherence tomography-current and future applications. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24(3): 213–21.
10. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165-85.
11. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summaries* 2002; 51: 1–16.

12. Korkut S. Evaluation of patients with depression which come with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attack to the emergency medicine. Faculty of Medicine Department of Chest Diseases [Master thesis], Düzce, Düzce University, 2012.
13. Kara M, Mirici A. Loneliness, depression, and social support of Turkish patients with chronic obstructive pulmonary disease and their spouses. *J Nurs Scholarsh* 2004; 36: 331-6.
14. Türkkan S. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in first degree relatives of COPD patients, Faculty of Medicine Department of Chest Diseases. İ.Ü [Master thesis], 2012.
15. Congleton J. The pulmonary cachexia syndrome; aspects of energy balance. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 321-8.
16. Salepçi B, Eren A, Çağlayan B, et al. The effect of body mass index on functional parameters and quality of life in COPD patients. *Tuberculosis and Thorax* 2007; 55(4): 342-9.
17. Ghee1 YT, Mustapha1 M, Harun R, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in chronic obstructive pulmonary disease: An optical coherence tomography study. *Asian J Ophthalmol* 2017; 15: 151-8.
18. Ugurlu E, Pekel G, Altinisik G, et al. New aspect for systemic effects of COPD: eye findings. *Clin Respir J* 2018; 12:247–52.
19. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD– implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9(1): 1207–24.
20. Palombi K, Renard E, Levy P, et al. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(7): 879–82.
21. Polak K, Luksch A, Frank B, et al. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Exp Eye Res* 2003; 76: 633–40.
22. Donati G, Pournaras CJ, Munoz JL, et al. Nitric oxide controls arteriolar tone in the retina of the miniature pig. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 2228–37.
23. Sofia M, Mormile M, Faraone S, et al. Increased 24-h endothelin-1 urinary excretion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1994; 61:263–8.
24. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2008; 5: 133–8.
25. Nikolaou E, Trakada G, Prodromakis E, et al. Evaluation of arterial endothelin-1 levels, before and during a sleep study, in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2003; 70(6): 606–10.
26. Alim S, Demir HD, Yilmaz A, et al. To evaluate the effect of chronic obstructive pulmonary disease on retinal and choroidal thicknesses measured by optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2019; Oct:1-5.
27. Gok M, Ozer MA, B, Ozen S, et al. The evaluation of retinal and choroidal structural changes by optical coherence tomography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Eye Res* 2018; 43(1): 116–21.
28. Turan M. The evaluation of retinal nerve fiber layer thickness by optical coherence tomography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Faculty of Medicine Department of Ophthalmology [Master thesis], Konya, Selcuk University, 2009.
29. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1069-75.
30. Kirbas S, Tufekci A, Turkyilmaz K, et al. Evaluation of the retinal changes in patients with chronic migraine. *Acta Neurol Belg* 2013; 113(2): 167-72.

## Evaluation of some biochemical and complete blood count parameters in pregnant women with COVID-19

### COVID-19'lu gebelerde bazı biyokimyasal ve tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi

Mehmet Kağıtçı<sup>1</sup>  İlkey Bahçeci<sup>2</sup>  Zihni Açar Yazıcı<sup>2</sup>  Hızır Kazdal<sup>3</sup>   
Deniz Dereci Delibaş<sup>1</sup>  Nalan Kuruca<sup>1</sup>  Bülent Yılmaz<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Recep Tayyip Erdogan University Medical School Department of Obstetric and Gynecology Rize, Türkiye

<sup>2</sup> Recep Tayyip Erdogan University Medical School Department of Medical Microbiology and Clinical Microbiology Rize, Türkiye

<sup>3</sup> Recep Tayyip Erdogan University Medical School Department of Anesthesiology and Reanimation, Rize, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** Prediction of severity of COVID 19 infection in pregnant population is very important to management. The aim of this study was to investigate the relationship between COVID 19 infection severity and routine hematologic/biochemical laboratory tests.

**Materials and Methods:** In this retrospective study the hematologic parameters of pregnant women with COVID 19 were investigated. The patients were allocated into 5 subgroups as asymptomatic, mild, moderate, severe and critical. Presenting symptoms were identified. Laboratory test results detected at the first admission were compared between groups.

**Results:** A total of 343 patients were included in the study. The most common symptoms were cough (n=74, %21.6) and fatigue (n=46, %13.4). Statistically significant differences observed at following parameters. The mean Hb level was lower (p=0.001) and WBC, neutrophil, AST, ALT, GGT, LDH, direct bilirubin and total bilirubin levels were higher in critical group (p=, 0.005, 0.001, 0.000, 0.015, 0.000, 0.000, 0.000, 0.007 respectively). The mean lymphocyte and monocytes levels in the severe group were lower (p=0.000, 0.01, respectively). Furthermore, the mean eosinophil levels in the asymptomatic group was higher (p=0.002).

**Conclusion:** There is a relationship between changes in routine laboratory examinations performed in clinical practice and the severity of COVID 19 disease. Monitoring of these tests may provide guidance for the prediction of the severity of the COVID 19 infection among pregnant women.

**Keywords:** Complete blood count, COVID 19, laboratory, pregnancy, symptom.

#### ÖZ

**Amaç:** Gebe popülasyonda COVID 19 enfeksiyonunun şiddetinin öngörülmesi, yönetim için çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı, COVID 19 enfeksiyon şiddeti ile rutin hematolojik/biyokimyasal laboratuvar testleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Corresponding author: Mehmet Kağıtçı  
Recep Tayyip Erdogan University Medical School  
Department of Obstetric and Gynecology Rize, Türkiye  
E-mail: mehmetkagitci1@hotmail.com  
Application date: 05.08.2023 Accepted: 01.11.2023

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada COVID 19'lu gebe kadınların hematolojik parametreleri araştırıldı. Hastalar asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak 5 alt gruba ayrıldı. Başvuru semptomları tespit edildi. İlk başvuruda tespit edilen laboratuvar test sonuçları ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 343 hasta dahil edildi. En sık görülen semptomlar öksürük (n=74, %21.6) ve halsizlik (n=46, %13.4) idi. Aşağıdaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Kritik grupta ortalama Hb düzeyi daha düşük (p=0,001), WBC, nötrofil, AST, ALT, GGT, LDH, direkt bilirubin ve total bilirubin düzeyleri daha yüksekti (p= 0,005, 0,001, 0,000, 0,015, 0,000, 0,000, 0,000, 0.000, 0.007). Şiddetli grupta ortalama lenfosit ve monosit seviyeleri daha düşüktü (sırasıyla p=0.000, 0.01). Ayrıca asemptomatik grupta ortalama eozinofil düzeyleri daha yüksekti (p=0,002).

**Sonuç:** Klinik pratikte bakılan rutin tetkiklerdeki değişimlerle COVID 19 hastalığının şiddeti arasında ilişki vardır. Bu testlerin izlenmesi, hamile kadınlar arasında COVID 19 enfeksiyonunun ciddiyetinin tahmin edilmesi için rehberlik sağlayabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Tam kan sayımı, COVID 19, laboratuvar, gebelik, semptom.

## INTRODUCTION

COVID 19 infection, which emerged in December 2019 and spread all over the world, still maintains its importance as a serious health problem. By March 2023, there were approximately 761402282 proven cases and 6887000 million deaths (1). The emergence of new variants increases the severity of the pandemic and poses management challenges for clinicians.

Studies examining the effects of COVID 19 infection in the pregnant population have yielded very alarming results. Poor obstetric outcomes are observed in pregnant women infected with COVID 19 (2, 3). These data show that COVID 19 infection poses a serious risk for both the fetus and the pregnant women. Pregnancy also seems like as a risk factor for developing more serious disease of COVID 19 infection (4).

Determining the severity of COVID 19 infection in the pregnant population is of great importance for the management of its follow-up and treatment. Detection of biomarkers that can be used to predict the prognosis and disease severity of pregnant women can improve disease prognosis by early intervention. For this purpose, determining the relationship between the changes in routine laboratory tests and the severity of infection may facilitate the management of these patients.

The aim of this study was to investigate the symptoms detected at the first admission in pregnant women infected with COVID 19 and their correlation with the severity of the disease and routine hematologic tests.

## MATERIALS and METHODS

This retrospective study was conducted on the files of pregnant patients who were admitted or hospitalized due to COVID-19 between March

2020 and March 2022. The pregnant women admitted to hospital with any reason and diagnosed as Covid-19 by real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR) were included in the study. Informed consent was taken from patients. The patients included in the study were divided into 5 groups according to the diagnostic criteria of the COVID Guidelines published and updated by the Ministry of Health of the Republic of Turkey (5).

1. Asymptomatic
2. Mild clinical findings
3. Moderate; fever, respiratory symptoms, and radiological signs of pneumonia.
4. Severe; shortness of breath, respiratory rate (RR)  $\geq 30$ /min, oxygen saturation  $\leq 93\%$  and resting  $\leq 93\%$  (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mm Hg
5. Critical cases; Patients with respiratory failure requiring mechanical ventilation, shock or organ failure

The first values at the time of admission or hospitalization of the maternal age, gravida, parity, gestational age, symptoms, complete blood count, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transferase (GGT), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Crea), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), direct and total bilirubin levels were recorded and analyzed.

Inclusion criteria

Presence of a live, intrauterine pregnancy confirmed by ultrasound combined with Covid-19 infection confirmed by Covid-19 RT-PCR test

Exclusion criteria

Patients with known renal pathology, immune suppression, liver disease, diabetes mellitus, autoimmune disease, and hematological disease.

Statistical method:

Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 22.0) program was used for statistical analysis. While evaluating study data, descriptive statistical parameters (Mean, Standard Deviation, Median, Frequency, Ratio, Minimum, and Maximum) recorded. Kruskal Wallis test was used to compare the differences between groups. Kolmogorov Smirnov test was used to determine whether the data showed normal distribution or not. Significance was evaluated at  $p < 0.05$  levels.

Our study was reviewed according to the "Helsinki Declaration" and "Good clinical practice guideline" and was prepared "duly" according to the guideline.

Ethical approval was obtained from the ethics committee of Recep Tayyip Erdoğan University for the study (Decision No: 2023/10).

## RESULTS

A total of 343 patients were included in the study. The mean age, gravida, parity and gestational age at the time of diagnosis of COVID 19 of the patients were determined as  $29.91 \pm 5.18$ /year,  $2.41 \pm 1.46$ ,  $1.05 \pm 1.27$  and  $195.4 \pm 76.48$ /day, respectively. Demographic data of the patients and their clinical group allocations are shown in Table-1.

The most common complaint of the patients was cough ( $n=74$ , 21.6%). 80 (23.3%) of these patients were asymptomatic and 46 (8.2%) were admitted with complaints of fatigue. The distribution of the complaints of the patients is shown in Table-2.

**Table-1.** Demographic data of the patients.

Parameter	Mean $\pm$ SD
Age	29.91 $\pm$ 5.18
Gravida	2.41 $\pm$ 1.46
Parity	1.05 $\pm$ 1.27
Pregnancy day	195.4 $\pm$ 76.48
Disease Severity Group	n (%)
Asymptomatic	120 (34.98)
Mild	118(34.4)
Moderate	51(14.9)
Severe	45(13.1)
Critical	9(2.6)
Total	343(100)

**Table-2.** Complaints of the patients at first admission.

Symptom	Number of individuals (n)	Percentages (%)
Asymptomatic	80	23.3
Cough	74	21.6
Dyspnea	27	7.9
Myalgia	16	4.7
Fatigue	46	13.4
Fever	23	6.7
Obstetric complaints	40	11.6
Chest Pain	1	0.3
Sore throat	2	0.6
Headache	15	4.4
Runny Nose	12	3.5
Stomachache	5	1.5
Loss of smell and taste	2	0.6

**Table-3.** Comparison of hematologic parameters according to disease severity (SD: Standard Deviation).

	Mean±SD	Asymptomatic±SD	Mild±SD	Moderate±SD	Severe±SD	Critical±SD	p
Hb (g/dl)	11.77±1.4	12.08±1.34	11.76±1.24	11.63±1.15	11.49±1.78	9.93±1.83*	0.001
MCHC (g/dl)	33.59±1.35	33.59±1.77	33.54±1.11	33.59±0.92	33.78±0.9	33.28±1.77	0.329
MCV (fl)	88.73±6.2	88.91±6.59	88.78±6.5	87.23±5.47	90.1±4.9	87.37±5.45	0.121
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	8.23±3.24	8.44±2.48	7.75±3.14	7.4±2.58	8.85±3.7	13.36±7.48*	0.005
Neutrophil (10 <sup>3</sup> /uL)	6.28±3.06	6.18±2.26	5.86±2.85	5.45±2.28	7.44±3.57	11.72±7.41*	0.001
Lymphocyte (10 <sup>3</sup> /uL)	1.71±2.36	2.21±3.3	1.56±1.47	1.61±2.43	0.98±0.3*	1.18±0.54	0.000
Monocytes (10 <sup>3</sup> /uL)	0.493±0.411	0.557±0.623	0.462±0.201	0.521±0.255	0.388±0.218*	0.39±0.175	0.01
Eosinophil (10 <sup>3</sup> /uL)	0.101±0.285	0.129±0.33*	0.071±0.093	0.075±0.186	0.153±0.598	0.073±0.086	0.002
Basophil (10 <sup>3</sup> /uL)	0.018±0.022	0.016±0.013	0.016±0.02	0.016±0.015	0.031±0.049	0.011±0.003	0.686
Platelet (10 <sup>3</sup> /uL)	217.38±75.88	224.94±68.25	206.04±69.78	218.17±63.14	214.53±86.06	275.11±182.91	0.088
MPV (fl)	9.92±1.25	9.97±1.28	10.08±1.23	9.73±1.26	9.67±1.25	9.4±0.76	0.111
PDW (fl)	16.21±0.4	16.25±0.42	16.2±0.39	16.13±0.36	16.18±0.39	16.33±0.65	0.699
PCT (%)	0.21±0.06	0.218±0.059	0.204±0.068	0.205±0.057	0.205±0.075	0.257±0.172	0.083

Hb: Hemoglobin, WBC: White blood cell, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCV: Mean corpuscular volume, PDW: Platelet distribution width, PCT: Platelet crit, MPV: Mean platelet volume.

**Table-4.** Statistical comparison of biochemical parameters according to disease severity (SD: Standart Deviation)

	Mean±SD	Asymptomatic±SD	Mild±SD	Moderate±SD	Severe±SD	Critical±SD	p
AST	30.46±44.61	28.65±53.2	29.68±37.49	23.94±10.58	37.46±40.06	66.66±103.99*	0.000
ALT	26.78±70.07	27.6±90.91	29.4±72.94	19.11±13.53	25.11±35.68	33.11±20.55*	0.015
GGT	18.61±20.81	16.87±15.62	17.96±26.18	16.27±11.79	20.34±13.51	54.25±36.34*	0.000
BUN	16.45±10.93	16.33±4.82	15.52±4.91	15.72±4.69	14.46±5.82	42.77±54.17	0.056
Creatinine	115.77±45.88	0.67±1.11	0.603±0.706	0.654±0.642	0.539±0.117	0.616±0.533	0.067
ALP	115.77±45.88	118±47.35	123.04±45.24	104.57±66.31	108.25±40.59	120.5±24.74	0.741
LDH	229.06±155.3	210±86.58	202.57±61.3	205.32±67.41	308.66±234.63	569.12±602.66*	0.000
Direct bilirubin	0.11±0.148	0.098±0.146	0.11±0.136	0.077±0.035	0.137±0.116	0.315±0.481*	0.000
Total bilirubin	0.431±0.352	0.402±0.282	0.418±0.291	0.345±0.129	0.578±0.59	0.728±0.752*	0.007

AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase, GGT: Gamma-glutamyl transferase, LDH: Lactate dehydrogenase, BUN: Blood urea nitrogen, ALP: Alkaline phosphatase

The difference between groups in the mean Hb, WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte and eosinophil values of the patients were found to be statistically significant ( $p=0.001$ ,  $0.005$ ,  $0.001$ ,  $0.000$ ,  $0.01$  and  $0.002$ , respectively). The difference between the mean MCHC, MCV, basophil, platelet, PDW, PCT and MPV values were statistically insignificant ( $p=0.329$ ,  $0.121$ ,  $0.686$ ,  $0.088$ ,  $0.699$ ,  $0.083$  and  $0.111$ , respectively). Statistical comparison of the hematologic parameters according to disease severity is shown in Table-3.

The difference between the mean AST, ALT, GGT, LDH, direct bilirubin and total bilirubin values were found to be statistically significant

( $p=0.000$ ,  $0.015$ ,  $0.000$ ,  $0.000$ ,  $0.000$  and  $0.007$ , respectively) (Table-4) The difference between the mean BUN, Creatinine and ALP values between the groups were statistically insignificant ( $p=0.056$ ,  $0.067$  and  $0.741$ , respectively) (Table-4).

## DISCUSSION

Pregnancy is a physiological process in which a wide variety of changes are observed in the female body. These changes cause alterations in many organs and systems such as immunological, vascular, urinary, pulmonary and gastrointestinal systems. These physiological changes may result in altered immune responses



to infections. As a result of these differences, symptoms and biochemical findings of the same infection with different frequency and severity can be observed when compared to non-pregnant individuals (6).

The most frequently observed symptoms in COVID 19 infection have been reported as fever, cough, malaise, and dyspnea (7). Similar symptoms have been reported in the pregnant population (8). However, pregnant women are more likely to be asymptomatic (9). According to the data obtained in our study, 23.3% of pregnant women were asymptomatic, and 11.6% were patients who applied to the clinic with obstetric complaints such as nausea, vomiting, bleeding and pain. In symptomatic pregnant women, the most common symptom was cough (21.6%), fatigue (13.4%), dyspnea (7.9%), fever (6.7%) and myalgia (4.7%). The data obtained in our study are compatible with that of the literature.

Anemia appears to be associated with the severity of COVID 19 infection. This association may be due to low oxygen supply to peripheral tissues. At the same time, the infection itself may contribute to the worsening of anemia (8). In a meta-analysis, it was stated that the risk of serious COVID 19 disease in the general population increased 2.44 times in anemic patients (10). Anemia may also be associated with the formation of more serious disease in the pregnant population (11). In our study, mean hemoglobin levels were found to be lower in critically ill patients.

The number of circulating WBC is a part of the systemic inflammatory response to infections. An activated immune system may also lead to pulmonary injury (12). This situation increases the importance of monitoring the WBC count in an infection that shows its potential effect in the respiratory system, such as COVID 19 infection. Low WBC levels can be observed in non-pregnant adults with COVID 19 infection (13). WBC levels have been reported to be higher in the pregnant population (14). The data in our study showed that the number of WBCs increased in the critically ill group.

Changes reported in the literature regarding alterations in neutrophil levels vary. While neutropenia was reported in 16% of pregnant patients in a meta-analysis, neutrophil levels were reported to be higher in severe patients in another study (15, 16). In our study, high neutrophil counts were found in the critically ill patients.

Many systemic viral infections result in an increase in blood total lymphocyte count. One of the viral infections in which a decrease in lymphocyte count is observed is COVID 19 infection (17). According to our study, too, lymphopenia is observed in the group with severe infection.

The innate immune system is the first line of defense against infectious diseases. Monocytes are an important part of this system, and infiltration of macrophage produced from monocytes has been observed in the lungs of COVID19 patients (18). It has been shown that the monocyte levels in the blood of COVID 19 patients hospitalized in the intensive care unit may be lower (19). The migration of monocytes to the site of inflammation may be responsible for this decrease. The data in our study show that peripheral blood monocyte levels decrease in severe COVID 19 cases.

Eosinophils are a subgroup of granulocytes in the blood leukocyte pool mostly associated with parasitic or allergic conditions. The decrease in blood eosinophil levels was found to be inversely proportional to the severity of COVID 19. It has been reported that blood levels of eosinophils returned to normal before discharge in patients who survived (20). Eosinophil levels were found to be significantly higher in asymptomatic pregnant women in our study compared to other groups.

Since COVID 19 infection affects many tissues and organs, there are changes in many biochemical parameters in the body. AST and ALT, which are used as indicators of liver damage, are elevated in the blood as an indicator of tissue damage. With the severity of COVID 19 infection, the levels of these enzymes in peripheral blood increase (21). GGT and total bilirubin levels are also parameters that increase in liver damage, and the increase in these enzymes has been found to be associated with the severity of the disease (22). Our study shows that AST, ALT, GGT and total bilirubin levels increase with the severity of COVID 19 infection in the pregnant population.

Lactate dehydrogenase (LDH) is an enzyme that plays a role in the anaerobic glycolysis pathway. It has been reported that blood levels of this enzyme are also increased in COVID 19 infections (23). Our study shows that infection with COVID 19 also increases blood LDH levels in the pregnant population.

## CONCLUSIONS

As a result, when evaluating the blood parameters of pregnant women presenting with COVID 19 infection at their first admission, determining which patients are at higher risk is of great importance in the management of patients and improving prognosis. Low Hb, lymphocyte, monocyte, eosinophil levels and high WBC,

neutrophil, ALT, AST, GGT, total bilirubin and LDH levels are associated with more severe disease.

**Funding information:** There is no funding for this study.

**Conflict of Interest:** The authors declares no conflict of interest.










## References

1. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/>
2. Male V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nature review Immunology*. 2022; 22(5), 277–82. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00703-6>
3. Aslan MM, Hilal U, Köse O, Cevrioğlu S, Özden S. (2020). COVID-19 ve Gebelik. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4, 10-13.
4. Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 and Pregnancy. *Infectious disease clinics of North America*. 2022; 36(2), 423–33. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.002>
5. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı. [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf)
6. Sari T. (2021). Gebelikte COVID-19 hastalığının takip ve tedavisi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 12(4), 473-6.
7. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra Set al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Le infezioni in medicina*. 2021; 29(1), 20–36.
8. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2020; 99(7), 823–29. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
9. Nana, M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clinical medicine (London, England)*. 2021; 21(5), e446–50. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0503>
10. Hariyanto TI, Kurniawan A. Anemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2020; 59(6), 102926. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102926>
11. Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Rukundo G, Farooq F, Ferguson K et al. Clinical risk factors of adverse outcomes among women with COVID-19 in the pregnancy and postpartum period: a sequential, prospective meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2023; 228(2), 161–77. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.038>
12. Wu X, Wang C, Li H, Meng H, Jie J, Fu M, et al. Circulating white blood cells and lung function impairment: the observational studies and Mendelian randomization analysis. *Annals of medicine*. 2021; 53(1), 1118–28. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1948603>
13. Vakili S, Savardashtaki A, Jamalnia S, Tabrizi R, Nematollahi MH, Jafarinia M, et al. Laboratory Findings of COVID-19 Infection are Conflicting in Different Age Groups and Pregnant Women: A Literature Review. *Archives of medical research*. 2020; 51(7), 603–7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.007>
14. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *The Journal of infection* 2020; 80(5), e7–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>
15. Al-Saadi, EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *Journal of clinical laboratory analysis* 2022; 36(1), e24064. <https://doi.org/10.1002/jcla.24064>
16. Zhang L, Huang B, Xia H, Fan H, Zhu L, Zhang H, et al. Retrospective analysis of clinical features in 134 coronavirus disease 2019 cases. *Epidemiology and infection* 2020; 148, e199. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002010>

17. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y. Lymphopenia Caused by Virus Infections and the Mechanisms Beyond. *Viruses*. 2021; 13(9), 1876. <https://doi.org/10.3390/v13091876>
18. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell* 2021; 184(7), 1671–92. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.029>
19. Kos I, Balensiefer B, Lesan V, Kaddu-Mulindwa D, Thurner L, Christofyllakis K, et al. Increased B-cell activity with consumption of activated monocytes in severe COVID-19 patients. *European journal of immunology*. 2021; 51(6), 1449–60. <https://doi.org/10.1002/eji.202049163>
20. Rosenberg HF, Foster PS. Eosinophils and COVID-19: diagnosis, prognosis, and vaccination strategies. *Seminars in immunopathology* 2021; 43(3), 383–92. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00850-3>
21. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine* 2021; 26(3), 107–8. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
22. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawatanan P, Harnois DM, Zaver HB, Ahmed A, et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2021; 33(7), 990–5. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001817>
23. Serrano-Lorenzo P, Coya ON, López-Jimenez A, Blazquez A, Delmiro A, Lucia A, et al. Plasma LDH: A specific biomarker for lung affectation in COVID-19?. *Practical laboratory medicine*. 2021; 25, e00226. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2021.e00226>

## Association of several innate immune response gene polymorphisms with COVID-19 in Turkish population

### *Türk popülasyonunda çeşitli doğuştan bağışıklık tepkisi gen polimorfizmlerinin COVID-19 ile ilişkisi*

Mustafa Soyöz<sup>1</sup>  Zeynep Altın<sup>2</sup>  Aslı Eldem<sup>1</sup>  Alper Togay<sup>3</sup>   
Hatice İlayhan Karahan Çöven<sup>1</sup>  Tuba Öz<sup>4</sup>  Melek Pehlivan<sup>5</sup>   
Tülay Kılıçaslan Ayna<sup>1</sup>  İbrahim Pirim<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital, Department of Medical Microbiology, Izmir, Türkiye

<sup>4</sup> Poznan University of Medical Science, Department of Toxicology, Poznan, Poland

<sup>5</sup> Izmir Katip Celebi University, Vocational School of Health Services, Department of Laboratory Techniques, Izmir, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** The coronavirus disease 2019 (COVID-19) was caused by severe acute respiratory syndrome 2 virus (SARS-CoV-2), has spread globally. Gender and age have been established as risk factors for severe COVID-19. However, these factors do not fully explain the effects on disease risk. According to researchers, single nucleotide polymorphisms (SNPs) on multiple genes could affect the severity of COVID-19. The progression of viral diseases depends on the characteristics of the patient's innate immunity. The effectiveness of the innate immune system depends on the patient's genetic factors, including SNPs in the *TLR*, *CCR5*, and *RIG-I* genes.

In this study, we researched the association of allele and genotype frequency in SNPs of COVID-19 patients with age and gender.

**Materials and Methods:** In our study, 200 patients with moderate COVID-19 were included. Single nucleotide polymorphisms (SNP) of *TLR3* (rs3775291, rs3775290, rs5743305), *TLR7* (rs179008), *TLR8* (rs3764880), *RIG-I* (rs12006123), and *CCR5* (rs1799987) were studied. SNPs were determined by restriction fragment length polymerase chain reaction (RFLP-PCR) methods.

**Results:** In the COVID-19 patients, we examined the patients were evaluated in terms of allele and genotype frequencies and the association between some parameters like age, and gender. In our results, *TLR3* rs5743305 AA genotype frequency ( $p=0.03$ ) and *TLR7* rs179008 AA genotype frequency ( $p=0.03$ ) were found to be significant in terms of age and gender.

**Conclusions:** These SNP data is assessed against disease risk to plan personalized pharmacological therapy for COVID-19 patients. The findings from this study will be useful for genome-wide association studies (GWAS).

**Keywords:** COVID-19, SNP, RFLP, innate immunity.

## ÖZ

**Amaç:** Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu 2 virüsünün (SARS-CoV-2) neden olduğu ve küresel olarak yayıldığı bir hastalıktır.

Corresponding author: Mustafa Soyöz  
Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department  
of Medical Biology, Izmir, Türkiye  
E-mail: [mustafa.soyoz@ikc.edu.tr](mailto:mustafa.soyoz@ikc.edu.tr)  
Application date: 07.09.2023 Accepted: 27.11.2023

Cinsiyet ve yaş, ciddi COVID-19 için risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Ancak bu faktörler hastalık riski üzerindeki etkileri tam olarak açıklamamaktadır. Araştırmacılara göre, birden fazla gendeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), COVID-19'un şiddetini etkileyebilir. Viral hastalıkların ilerlemesi hastanın doğuştan gelen bağışıklığının özelliklerine bağlıdır. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin etkinliği, TLR, CCR5 ve RIG-I genlerindeki SNP'ler dahil olmak üzere hastanın genetik faktörlerine bağlıdır. Bu çalışmada, COVID-19 hastalarının SNP'lerindeki alel ve genotip sıklığının yaş ve cinsiyet ile ilişkisini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza orta şiddette COVID-19 hastası 200 hasta dahil edildi. TLR3 (rs3775291, rs3775290, rs5743305), TLR7 (rs179008), TLR8 (rs3764880), RIG-I (rs12006123) ve CCR5'in (rs1799987) tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) incelenmiştir. SNP'ler, kısıtlama fragmanı uzunluğu polimeraz zincir reaksiyonu (RFLP-PCR) yöntemleriyle belirlendi.

**Bulgular:** COVID-19 hastalarında allel ve genotip frekansları ile yaş, cinsiyet gibi bazı parametreler arasındaki ilişki açısından değerlendirilen hastaları inceledik. Sonuçlarımızda TLR3 rs5743305 AA genotip frekansı ( $p=0,03$ ) ve TLR7 rs179008 AA genotip frekansı ( $p=0,03$ ) yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Bu SNP verileri, COVID-19 hastaları için kişiselleştirilmiş farmakolojik tedaviyi planlamak amacıyla hastalık riskine karşı değerlendirilebilir. Bu çalışmadan elde edilecek bulgular genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) için faydalı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** COVID-19, SNP, RFLP, doğuştan bağışıklık.

## INTRODUCTION

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has progressed in different manifestations in humans, caused Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in December 2019. The disease has varied from asymptomatic infection to serious infection and even death. These symptoms are caused by various reasons. Viral parameters and host factors such as people's health status, age, gender, smoking, immunological status, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, chronic respiratory disease, cancer, and genetic factors affected clinical symptoms and infection outcomes (1).

The induction of T cell responses and the reprogramming of innate immune cells play a pivotal role in shaping the immune system's response to COVID-19. These influences can have various effects, including suppression, promotion, or alteration of the clinical characteristics of the disease. The innate immune system, as the first line of defense, triggers potent antiviral responses upon detecting invading viruses, ultimately leading to the activation of adaptive immunity. This antiviral response is initiated when pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) present in viral proteins and nucleic acids activate host-pathogen recognition receptors (PRRs). SARS-CoV-2, as an enveloped virus with a single-stranded, positive-sense RNA genome (+ssRNA), possesses one of the largest RNA virus genomes

(26-32 kb). Within host cells, multiple signaling networks have evolved to detect and respond to viral infections. This paper also attempts to elucidate the role of this virus in activating PRRs, with Toll-like receptors (TLRs) being one class of PRRs involved in recognizing the virus, along with retinoic acid-inducible gene I (RIG-I). The activation of these receptors triggers signaling cascades that lead to the expression of various cytokines and chemokines, which are critical in shaping the immune response to COVID-19 (3).

TLRs serve as a crucial link between the innate and adaptive immune systems. Among them, endosomal TLRs are considered potential entry points for SARS-CoV-2 (4, 5). TLR3, TLR7, and TLR8 are transmembrane proteins found on the surface of endosomes. TLR3 specifically detects retroviral double-stranded (ds)RNA, triggering the production of inflammatory cytokines and type I interferons (IFNs) with antiviral properties. On the other hand, TLR7 and TLR8 are responsible for recognizing single-stranded RNA (ssRNA) (6,7). In addition to TLRs, the innate immune system also employs other pattern recognition receptors (PRRs), such as RIG-I-like receptors. RIG-I, for instance, recognizes dsRNA and, when activated, induces the expression of interferon genes upon sensing viral RNA in the cytosol (8). Moreover, the gene C-C chemokine receptor 5 (CCR5) has been associated with the severity of COVID-19. CCR5 plays an indispensable role in both innate and adaptive immune responses (9).

Numerous single nucleotide polymorphisms (SNPs) located within pattern recognition receptor (PRR) genes have been linked to different levels of susceptibility to infectious, inflammatory, and allergic diseases. For many PRRs, the exact molecular mechanisms through which these SNPs impact receptor functions remain unclear. Genome-wide association studies (GWAS) have piqued the interest of researchers, offering a promising avenue for unraveling the connections between SNPs and disease risk in the context of COVID-19 infection (10).

We aimed to evaluate the relationship between *TLR3* (rs5743305, rs3775290, rs3775291), *TLR7* (rs179008), *TLR8* (rs3764880), *RIG-I* (rs12006123) *CCR5* (rs1799987) polymorphisms and the age and sex of the patients during COVID-19 infection. We believe that our results will contribute to GWAS studies.

## **MATERIALS and METHODS**

### **Study Population**

This prospective study involved patients who sought treatment at Tepecik Training and Research Hospital (TEAH) for COVID-19 infection between March 1, 2021, and February 1, 2022. The study received ethical approval from the Ethics Committee of Izmir Health Sciences University TEAH on 08/02/2021 (Approval No: 2021/02-03), and informed consent was obtained from all participants. The study included 200 hospitalized patients who had been confirmed as COVID-19 positive through quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) testing conducted in the microbiology laboratory at TEAH. It's worth noting that the patients in the study group had not received vaccination at the time of blood sample collection. All patients in our study group exhibited symptoms ranging from moderate to severe infection. Since it is uncertain whether individuals can contract COVID-19 more than once, we determined allele frequencies by referencing the NCBI SNP database, which compiles data from previous studies, and compared them with our results.

### **DNA Isolation**

Genomic DNA was extracted from peripheral blood (200 µl) using standard protocols with a DNA Blood isolation Kit (GeneAll, South Korea) and following the manufacturer's instructions. The purity of DNA samples was measured using NanoDrop Spectrophotometer (Thermo Scientific, USA). The purity of the DNA samples was between 1.80 and 1.90 and their concentrations were above 30 ng/µL.

### **Detection of *TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *CCR5*, and *RIG-I* Genotypes by PCR-RFLP**

The *TLR3* (rs5743305, rs3775290, rs3775291), *TLR7* (rs179008), *TLR8* (rs3764880), *CCR5* (rs1799987) and *RIG-I* (rs12006123) genetic variants were characterized by Polymerase Chain Reaction (PCR) followed by RFLP detection. The sequences of primers and the restriction enzymes used are presented in the supplementary (Table-1). All primers were synthesized by Oligomer Biotechnology (Oligomer Biotechnology, Turkey). The amplification protocol is presented in the supplementary (Table-2). The amplified samples were electrophoresed on 1.5% agarose gel stained with 0.01% of ethidium bromide and they were visualized under an ultraviolet transilluminator. PCR products were incubated with restriction enzymes overnight at 37°C. Restriction products were separated using 3% agarose gel electrophoresis and the fragments were visualized and stained with ethidium bromide (Figure-1).

### **Statistical Analyses**

Statistical analyses of the data were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 25.0. The Mann-Whitney U test for continuous variables and Pearson's 2 test and Fisher's exact test for categorical variables were used to compare the distributions of demographical features between the groups. Statistical significance of the differences in genotypes and alleles of polymorphism of genes were calculated using a chi-squared test ( $\chi^2$ ). All *p* values <0.05 were regarded as statistically significant.

**Table-1.** Primers and restriction enzyme used in the RFLP genotyping of each polymorphism.

Gene	SNP (rs number)	Primers (5' to 3')	Restriction enzyme
<i>TLR3</i>	rs5743305	F: CCCAATGGATAGATGTGAGGGACAGTCA R: CTCTTTGTGGGCTCCAGCTTCAGCGAG	Hinf
	rs3775290	F: TCACTTGCTCATTCTCCCTTA R: GGACCAAGGCAAAGGAGTTC	TaqI
	rs3775291	F: TCACTTGCTCATTCTCCCTTA R: GGACCAAGGCAAAGGAGTTC	HpyF3I
<i>TLR7</i>	rs179008	F: CTTCTACCCTCTCGAAAGC R: TAGGAAACCATCTAGCCCC	XapI (ApoI)
<i>TLR8</i>	rs3764880	F: GTGTGTGTCTGATTTGGGTTG R: TTTCTAGGCTCACACCATTTG	Hin1 II (NlaIII)
<i>RIG-I</i>	rs12006123	F: TTGCTGATGCTTCAAAGAGCTTAGTCCG R: AAGTTTCTCTGGCTCCCCGCCTGC	Cfr42I (SacII)
<i>CCR5</i>	rs1799987	F: TTGTTTCCGTTTACAGAGAACAATAA R: GCGAAAAGAATCAGAGAACAGTT	SduI (Bsp1286I)

SNP, single nucleotide polymorphism; RFLP, restriction fragment length polymorphism; F, forward primer; R, reverse primer; bp, base pairs; underlined base indicates a deliberate mismatch to incorporate a restriction enzyme site.

**Table-2.** The run protocols of the genes.**a) *TLR3* (rs5743305) amplification protocol.**

<b>Initiation denaturation</b>	94 °C	1	5 min
<b>Denaturation</b>	94 °C		45 sec
<b>Annealing</b>	64 °C	30	45 sec
<b>Extension</b>	72 °C		45 sec
<b>Final Extension</b>	72 °C	1	5 min

**b) *TLR3* (rs3775291, rs3775290) *CCR5* (rs1799987), *TLR7* (rs179008), *TLR8* (rs3764880) amplification protocol**

<b>Initiation denaturation</b>	94 °C	1	5 min
<b>Denaturation</b>	94 °C		45 sec
<b>Annealing</b>	61 °C	30	45 sec
<b>Extension</b>	72 °C		45 sec
<b>Final Extension</b>	72 °C	1	5 min

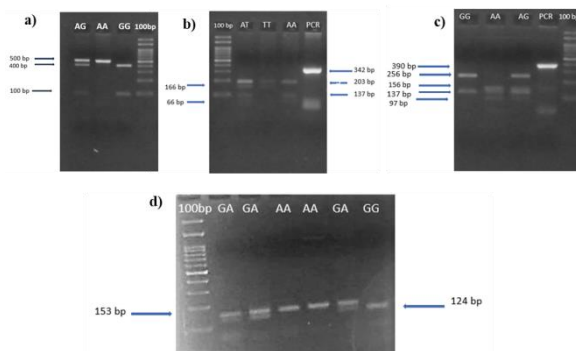
**c) *RIG I* (rs12006123) amplification protocol**

<b>Initiation denaturation</b>	94 °C	1	5 min
<b>Denaturation</b>	94 °C		45 sec
<b>Annealing</b>	65 °C	35	45 sec
<b>Extension</b>	72 °C		45 sec
<b>Final Extension</b>	72 °C	1	5 min

## RESULTS

The study population included 200 cases with mild infection COVID-19 symptoms, of which 99 were male and 101 were female. The study population was divided into three age groups: young (18–30), medium (31–49), and elderly (50–69). Three participant groups consisted of 24.5% of the young (n=49), 54% of the middle-aged (n=108), and 21.5% of older people (n=43). *TLR3* (rs5743305, rs3775290, rs3775291), *TLR7* (rs179008), *TLR8* (rs3764880), *CCR5* (rs1799987) and *RIG-I* (rs12006123) genotype and allele frequencies and their effects on COVID-19 patients were investigated (Table-3). These analyzes were evaluated according to the age and gender of the patients (Table-4).

In the context of age and gender, the investigated SNPs *TLR3* (rs5743305) and *TLR7* (rs179008) exhibited statistically significant AA genotypes among COVID-19 patients. Notably, the older male COVID-19 patient group displayed a higher prevalence of these genotypes compared to other groups (Table-4) (Figure-1).



**Figure-1.** Gel electrophoresis, showing PCR-RFLP results after digestion with the restriction enzyme.

a) *CCR5* rs1799987 (Line1:AG, Line2:AA, Line3:GG, Line4:Marker 100bp), b) *TLR7* rs179008 (Line1:Marker 100bp, Line2:AT, Line3:TT, Line4: AA, Line5: PCR product), c) *TLR8* rs3764880 (Line1:GG, Line2:AA, Line3:AG, Line4: PCR product, Line5: Marker100bp), d) *RIG-I* rs12006123 (Line1:Marker 100bp, Line2:GA, Line3:GA, Line4: AA, Line5: AA, Line6: GA, Line7:GG)

**Table-3.** Genotype and allele frequencies of *TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *CCR5* and *RIG-I* SNPs in COVID-19 patients.

Gene/SNP	Genotype / Allele	Genotype / Allele Frequencies N (%)	Control Genotype / Allele Frequencies* (%)
<i>TLR3</i> rs5743305	TT	69 (34.5)	-
	TA	92 (46)	-
	AA	39 (19.5)	-
	A	170 (42.5)	36.206
	T	230 (57.5)	63.794
<i>TLR3</i> rs3775290	CC	114 (57)	-
	CT	68 (34)	-
	TT	18 (9)	-
	C	296 (74)	70.8094
	T	104 (26)	74.913**
<i>TLR3</i> rs3775291	CC	115 (57.5)	-
	CT	64 (32)	-
	TT	21 (10.5)	-
	C	251 (62.75)	71.6526
	T	149 (37.25)	28.3474
<i>TLR7</i> rs179008	AA	154 (77)	-
	AT	19 (9.5)	-
	TT	27(13.5)	-
	A	327 (81.75)	80.022
	T	73 (18.25)	19.978
<i>TLR8</i> rs3764880	AA	91 (45.5)	-
	AG	60 (30)	-
	GG	49 (24.5)	-
	A	245 (61.25)	70.6278
	G	155 (38.75)	29.3722
<i>CCR5</i> rs1799987	AA	44 (22)	-
	AG	94 (47)	-
	GG	62 (31)	-
	A	182 (45.5)	54.227
	G	218 (54.5)	45.773
<i>RIG-I</i> rs12006123	GG	38 (19)	-
	GA	150 (75)	-
	AA	12 (6)	-
	A	174 (43.5)	20.0594
	G	226 (56.5)	79.9406

\*These data were obtained from the National Center for Biotechnology Information.

\*\*The frequency of C>T substitution.



**Table-4.** Association of SNPs with susceptibility to COVID-19 and phenotype.

	AA	F	M	p	TA	F	M	p	TT	F	M	p
TLR3 rs5743305	Y	10.25%	10.25%		Y	9.78%	15.21%		Y	15.94%	8.69%	
	MA	38.46%	20.51%	0.0	MA	21.73%	28.26%	>0.0	MA	33.33%	24.63%	>0.0
	A	2.56%	17.49%	3	A	15.21%	9.78%	5	A	5.79%	11.59%	5
TLR3 rs3775290	CC	F	M	p	CT	F	M	p	TT	F	M	p
	Y	12.28%	10.52%		Y	11.76%	17.64%		Y	15.78%	0	
	MA	31.57%	25.43%	>0.05	MA	26.47%	20.58%	0.52	MA	42.10%	15.79%	0.69
	A	4.38%	15.78%		A	11.76%	11.76%		A	10.52%	15.79%	
TLR3 rs3775291	CC	F	M	p	CT	F	M	p	TT	F	M	p
	Y	10.43%	13.04%		Y	17.18%	12.5%		Y	9.52%	4.76%	
	MA	33.91%	22.60%	0.1	MA	26.56%	25%	0.17	MA	28.57%	19.04%	0.26
	A	7.82%	12.17%	4	A	4.68%	14.06%		A	9.52%	28.57%	
TLR7 rs179008	AA	F	M	p	AT	F	M	p	TT	F	M	p
	Y	12.33%	12.98%		Y	15.78%	5.26%		Y	11.11%	11.11%	
	MA	29.87%	24.02%	0.0	MA	47.36%	10.52%	0.30	MA	25.92%	25.92%	0.25
	A	5.84%	14.93%	3	A	21.05%	0		A	3.70%	22.22%	
TLR8 rs3764880	AA	F	M	p	AG	F	M	p	GG	F	M	p
	Y	12.08%	16.48%		Y	13.33%	1.66%		Y	12.24%	16.32%	
	MA	23.07%	29.67%	0.1	MA	51.66%	10%	0.47	MA	20.40	26.53%	0.12
	A	3.29%	15.38%	4	A	16.66%	6.66%		A	2.04%	22.44%	
CCR5 rs1799987	AA	F	M	p	AG	F	M	p	GG	F	M	p
	Y	13.63%	11.36%		Y	15.95%	12.76%		Y	6.45%	11.29%	
	MA	31.81%	18.18%	0.6	MA	30.85%	23.40%	0.72	MA	30.64%	25.80%	0.25
	A	11.36%	13.63%	0	A	4.25%	12.76%		A	8.06%	17.74%	
RIG-I rs12006123	AA	F	M	p	GA	F	M	p	GG	F	M	p
	Y	33.33%	0		Y	12%	14.66%		Y	7.89%	5.26%	
	MA	16.66%	41.66%	0.0	MA	30.66%	22.66%	0.11	MA	36.84%	18.42%	0.19
	A	8.33%	0	6	A	7.33%	12.66%		A	5.26%	26.31%	

F: Female, M: Male, Y:Young, MA:Middle-Aged, A:Adult

## DISCUSSION

COVID-19 was first reported in Turkey on March 11, 2020, and it rapidly spread throughout the country. It has become apparent that distinct ethnic and genetic backgrounds can have an impact on the severity of the disease. These backgrounds also exhibit variations in single nucleotide polymorphisms (SNPs). Thus in the present study, we aimed to investigate the frequencies of several innate immune response gene polymorphisms and whether they were associated with the age and gender of COVID-19 severity in a Turkish population.

TLRs play a pivotal role in detecting viral particles and triggering the innate immune system (4). In previous studies, *TLR3* has been shown to play a protective function in infections caused by

COVID-19 viruses such as SARS-CoV and MERS-CoV (1). The rs5743305 polymorphism is located on the promoter region of the *TLR3* gene and is thought to affect transcriptional activity. In our study, a significant difference was observed in AA genotype in gender-related age distribution. The rs5743305 polymorphism is placed in the promoter region of the *TLR3* gene and is thought to affect transcriptional activity (9). In a study conducted with enterovirus 71 in the Chinese population, no significant difference was found in terms of genotypes when the rs5743305 polymorphism was compared with 180 patients and 201 controls (11). In our study, a significant difference was observed in AA genotype in age distribution depending on gender.

The *TLR3* gene rs3775290 polymorphism is present in exon 4. substitution of C to T at this position in rs3775290 results in an amino acid

change from phenylalanine to leucine at position 459 of the protein, which changes the *TLR3* outer region and thus affects the ligand-receptor interaction. Alseoudy et al. showed that males with the TT genotype of the *TLR3* rs3775290 polymorphism may be more susceptible to COVID-19 pneumonia than females with the same genotype (12). However, according to our findings, there was no significant difference in the distribution of TT genotype according to gender. Considering the studies on different viral infections, Huang et al. both the T allele and TT genotype of *TLR3* rs3775290 were found to be statistically significant in chronic hepatitis (CHB), HBV-associated liver cirrhosis (LC), and hepatocellular carcinoma (HCC) (13). Mosaad et al. showed that *TLR3* rs3775290 heterozygous CT genotype may be a risk factor for chronic HCV infection (14). The CC genotype of *TLR3* (rs3775290) was significantly associated with dengue susceptibility among East Indian patients (15). In our study, the most common genotype frequency in COVID-19 patients was CC. It is the second most common CT genotype.

The amino acid change from leucine to phenylalanine at position 412 of the protein results from the substitution of G to A at the rs3775291 site. Barkhash et al. demonstrated a link between the presence of the G allele in *TLR3* SNP rs3775291 and susceptibility to tick-borne encephalitis virus (TBEV) in the Russian population (16). Allele T at the *TLR3* rs3775291 locus has been linked to an increased risk of HBV infection, according to research (17,18). In our study, the C (62.75%) allele was found to be higher than the T (37.25%) genotype. Furthermore, a molecular insertion study of the rs3775291 variant compared with the wild-type version showed poor recognition of SARS-CoV-2 dsRNA, implying that immune protection may be compromised (19). *TLR3* (rs5743305), which was significant as a result of our study, plays a role in escaping the immune system through the TNF receptor-related factor (TRAF3) gene when the COVID-19-related pathway is examined in the KEGG pathway. TRAF3 stimulates the non-canonical IKK-related kinases TBK1 and IKK $\epsilon$ , leading to IRF3 dimerization, nuclear translocation, DNA binding, and activation of IRF-dependent antiviral genes (20). In conclusion, we hypothesized that differences in minor allele frequency rs3775291 between ethnic groups may play a role in SARS-COV-2 susceptibility related

to gender and age, but no significant difference was found.

During the pandemic, it is seen that males need more intensive treatment and die at a higher rate than females. Male gender is considered a risk factor. The fact that females have a higher immunological response may explain the difference in immunomodulator expression between genders. *TLR7* and *TLR8* are PRRs encoded by the X chromosome. *TLR7* has also been associated with SARS-CoV-1 and MERS-CoV infections as a PRR (21). Variations of *TLR7* may have done damage at the start of the pandemic, therefore we aimed to detect the efficacy of SNPs of TLR. In plasmacytoid dendritic cells, *TLR7* SNP rs179008 downregulates *TLR7* protein. *TLR7* SNP rs179008 reduces *TLR7* protein in plasmacytoid dendritic cells by regulating mRNA translation (22). When the COVID-19-related pathway is examined in the KEGG pathway, *TLR7* participates in the cytokine storm through IL-1 receptor-associated kinase (IRAK) (20). In our study, a significant difference was found when the AA, AT, and TT genotypes were evaluated according to gender. It was observed that AA genotype differed significantly in age distribution depending on gender. Alseoudy et al. in their study of COVID-19, *TLR7* rs179008 of the patient group in the study populations had the AA genotype. They reported that people with the TT genotype compared to the control groups may be associated with the disease. When they compared the different genotypes of *TLR7* rs179008 by sex, they said that men with the AA genotype may be at higher risk of contracting COVID-19 infection than women with the same genotype (12). Although there is no significant difference similar to these, the number of male patients with AA genotype was higher in our study group than in females, and the AA genotype was significantly higher in males than in other genotypes (80.8%).

The *TLR8* rs3764880 variant is known to affect isoform expression and elevate protein levels in human monocytes. In a study conducted by others, it was found that in female patients, individuals with the AG genotype and G allele for *TLR8* were more common among those hospitalized in the intensive care unit compared to patients who were treated in the clinical service ( $p < 0.05$ ) (23). In your study, a significant difference was also observed when evaluating the AA, AG, and GG genotypes based on

gender. Additionally, in the age distribution based on gender, the AG genotype was more prevalent in females than in males. Furthermore, previous research has suggested that the A allele of TLR8 rs3764880 is a risk allele for the development of chronic HCV infection in both sexes (24). These findings underscore the potential impact of TLR8 rs3764880 genetic variations on the clinical outcomes of COVID-19, particularly in relation to gender and age, in your study population.

Other polymorphisms affecting *CCR5* expression, such as rs1799987 G/A, should be considered in patients with COVID-19. The *CCR5* rs1799987 A genotype is associated with increased *CCR5* expression (25). Shieh et al. showed that individuals homozygous for the rs1799987 A/A genotype had significantly higher numbers of T cells expressing *CCR5* (26). The *CCR5* rs1799987 A allele is common worldwide, ranging from 32% to 66% of populations (27). Bağcı et al. determined that the *CCR5* rs1799987 A allele frequency in the Turkish population was 54.5% (28). The results of our study of the *CCR5* rs1799987 polymorphism detected a higher frequency of AG genotypes in COVID-19 patients. In addition, the frequency of the *CCR5* rs1799987 A allele in COVID-19 patients was found to be 45.5% in our study. The G allele has less promoter activity than the A allele in vitro, with individuals with the AA genotype having more *CCR5* expression on the surface of leukocytes than individuals with other genotypes. If the rs1799987 A allele binds to higher *CCR5* expression, it may have an impact on the treatment of COVID-19 patients.

Research on the RIG-I rs12006123 gene polymorphism is relatively limited in the literature. In a study on the measles virus, Clifford et al. identified the CC genotype as the most common for the RIG-I gene rs12006123 SNP (29). While there is a COVID-19 study associated with this particular SNP, your study found the GA genotype to be the most common in your population. It's noteworthy that there was no significant difference observed in terms of genotypes with respect to gender and age distribution in your study. The diversity of genetic

variants in different populations and the multifaceted nature of immune responses to viral infections highlight the importance of conducting genetic studies like yours to better understand how specific genetic factors may influence the susceptibility and clinical outcomes of COVID-19 in various groups.

## CONCLUSION

Determining SNP genotype and allele frequencies and evaluating their relationship with the development of the infection is crucial for tailored patient management. A better understanding of the immune genetic factors underlying the phenotypic response to infection with SARS-CoV-2 is a promising strategy for future diagnostics. To our knowledge, this is the first published study to date to explore the association between *RIG-I* and *CCR5* genes and COVID-19 in the Turkish population. However, a thorough evaluation of our data involves taking the consideration of additional clinical factors. In addition, we can get an improved understanding of how prevalent they are in this disease by investigating how polymorphic variants affect COVID-19 individuals based on gender and age distribution. Assessing the hereditary risks in the local population is required for a personalized diagnosis and forecasts of the complex infection course.

**Author Contributions:** Conceptualization: Mustafa Soyöz; Methodology: Zeynep Altın, Alper Togay; Formal analysis and investigation: Aslı Eldem, H. İlayhan K. Çöven, Tuba Öz, Melek Pehlivan; Writing - original draft preparation: Aslı Eldem, H. İlayhan K. Çöven, Tuba Öz, Writing - review and editing: Melek Pehlivan, Tülay Kılıçaslan Ayna, Mustafa Soyöz, Supervision: İbrahim Pirim.

**Ethical approval:** The ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Izmir Health Sciences University TEAH (Date:08/02/2021, No: 2021/02-03).

**Funding:** Our study was approved and supported by The Izmir Katip Celebi University Scientific Research Projects Coordination by with the Project number 2020-COV-TIPF-0002.

## References

1. Hashemi, S.M.A., Thijssen, M., Hosseini, S.Y. et al. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. *Arch Virol* 166, 2089–2108 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05070-6>.
2. Madhugiri, R., Fricke, M., Marz, M., & Ziebuhr, J. (2016). Coronavirus cis-Acting RNA Elements. *Advances in Virus Research*, 127–163. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.007.
3. Katze MG, Fornek JL, Palermo RE, Walters KA, Korth MJ. Innate immune modulation by RNA viruses: emerging insights from functional genomics. *Nat Rev Immunol*. 2008 Aug;8(8):644-54. doi: 10.1038/nri2377. PMID: 18654572; PMCID: PMC7097543.
4. Gadanec LK, McSweeney KR, Qaradakhli T, Ali B, Zulli A, Apostolopoulos V. Can SARS-CoV-2 Virus Use Multiple Receptors to Enter Host Cells? *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 20;22(3):992. doi: 10.3390/ijms22030992. PMID: 33498183; PMCID: PMC7863934.
5. Salvi, V., Nguyen, H. O., Sozio, F., Schioppa, T., Gaudenzi, C., Laffranchi, M., ... & Bosisio, D. (2021). SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. *JCI insight*, 6(18). Takeuchi, O., & Akira, S. (2007). Recognition of viruses by innate immunity. *Immunological Reviews*, 220(1), 214–224. doi:10.1111/j.1600-065x.2007.00562.x.
6. Lester, S. N., & Li, K. (2014). Toll-Like Receptors in Antiviral Innate Immunity. *Journal of Molecular Biology*, 426(6), 1246–1264. doi:10.1016/j.jmb.2013.11.024.
7. Cao, P., Luo, W.-W., Li, C., Tong, Z., Zheng, Z.-Q., Zhou, L., ... Li, S. (2019). The heterogeneous nuclear ribonucleoprotein hnRNPM inhibits RNA virus-triggered innate immunity by antagonizing RNA sensing of RIG-I-like receptors. *PLOS Pathogens*, 15(8), e1007983. doi:10.1371/journal.ppat.1007983.
8. Farissi, F. Z., El Annaz, H., El Alaoui, M. A., Elkochri, S., Tagajdid, M. R., Abi, R., ... Mrani, S. (2019). Investigation of CCR5-Δ32 (rs333) genetic polymorphism frequency and its relationship with HIV-1 susceptibility and disease progression: A Moroccan case-control study. *Gene Reports*, 100391. doi:10.1016/j.genrep.2019.100391 10.1016/j.genrep.2019.100391.
9. Li, Y., Ke, Y., Xia, X., Wang, Y., Cheng, F., Liu, X., ... Zhou, G. (2021). Genome-wide association study of COVID-19 severity among the Chinese population. *Cell Discovery*, 7(1). doi:10.1038/s41421-021-00318-6.
10. Fischer, J., Koukouloti, E., Schott, E., Fülöp, B., Heyne, R., Berg, T., & van Bömmel, F. (2018). Polymorphisms in the Toll-like receptor 3 (TLR3) gene are associated with the natural course of hepatitis B virus infection in Caucasian population. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-31065-6.
11. Li, Y.-P., Li, M., Jia, X.-L., Deng, H.-L., Wang, W.-J., Wu, F.-P., ... Dang, S.-S. (2018). Association of gene polymorphisms of pattern-recognition receptor signaling pathway with the risk and severity of hand, foot, and mouth disease caused by enterovirus 71 in Chinese Han population. *Journal of Medical Virology*, 90(4), 692–698. doi:10.1002/jmv.25000.
12. Alseoudy, M. M., Elgamal, M., Abdelghany, D. A., Borg, A. M., El-Mesery, A., Elzeiny, D., & Hammad, M. O. (2022). Prognostic impact of toll-like receptors gene polymorphism on outcome of COVID-19 pneumonia: A case-control study. *Clinical Immunology*, 235, 108929.
13. Huang X, et al. Genetic polymorphisms in Toll-like receptor 3 gene are associated with the risk of hepatitis B virus-related liver diseases in a Chinese population. *Gene*. 2015;569:218–224. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.054.
14. Mosaad YM, Metwally SS, Farag RE, Lotfy ZF, AbdelTwab HE. Association between Toll-Like Receptor 3 (TLR3) rs3775290, TLR7 rs179008, TLR9 rs352140 and Chronic HCV. *Immunol Invest*. 2019 Apr;48(3):321-332. doi: 10.1080/08820139.2018.1527851. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30321082.
15. Mukherjee, S., & Tripathi, A. (2019). Contribution of Toll like receptor polymorphisms to dengue susceptibility and clinical outcome among eastern Indian patients. *Immunobiology*. doi:10.1016/j.imbio.2019.08.009.
16. Barkhash, A. V., Voevoda, M. I., & Romaschenko, A. G. (2013). Association of single nucleotide polymorphism rs3775291 in the coding region of the TLR3 gene with predisposition to tick-borne encephalitis in a Russian population. *Antiviral Research*, 99(2), 136–138. doi:10.1016/j.antiviral.2013.05.008.
17. Rong Y et al. (2013) Association of Toll-like receptor 3 polymorphisms with chronic Hepatitis B and Hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. *Inflammation* 36, 413–418.
18. Janett F et al. (2018) Polymorphisms in the Toll-like receptor 3 (TLR3) gene are associated with the natural course of hepatitis B virus infection in Caucasian population. *Scientific Reports* 8, 12737.
19. Teimouri H, Maali A. Single-nucleotide polymorphisms in host pattern-recognition receptors show association with antiviral responses against SARS-CoV-2, in-silico Trial. *J Med Microbiol Infect Dis*. 2020;8(2):65–70.

20. <https://www.genome.jp/pathway/map05171+K05401> (15.11.2023)
21. Spiering AE, de Vries TJ. Why Females Do Better: The X Chromosomal TLR7 Gene-Dose Effect in COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Nov 11;12:756262. doi: 10.3389/fimmu.2021.756262. PMID: 34858409; PMCID: PMC8632002.
22. Guéry, J. C. (2021). Sex differences in primary HIV infection: revisiting the role of TLR7-driven type 1 IFN production by plasmacytoid dendritic cells in women. *Frontiers in Immunology*, 12, 729233.
23. Bagci G, Gundogdu O, Pektaş AN, Bagci B, Avci O, GURSOY S, Kaygusuz K, Elaldi N. The investigation of host genetic variants of toll-like receptor 7 and 8 in COVID-19. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2023;42(8):586-602
24. El-Bendary, M., Neamatallah, M., Elalfy, H., Besheer, T., Elkholi, A., El-Diasty, M., ... Esmat, G. (2018). The association of single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 3, Toll-like receptor 7 and Toll-like receptor 8 genes with the susceptibility to HCV infection. *British Journal of Biomedical Science*, 1–7. doi:10.1080/09674845.2018.1492186.
25. Yahya, M. J., Ismail, P. binti, Nordin, N. binti, Akim, A. binti M., Yusuf, W. S. binti M., Adam, N. L. binti, & Yusoff, M. J. (2019). Association of CCL2, CCR5, ELMO1, and IL8 Polymorphism with Diabetic Nephropathy in Malaysian Type 2 Diabetic Patients. *International Journal of Chronic Diseases*, 2019, 1–13. doi:10.1155/2019/2053015.
26. Shieh, B., Liao, Y.-E., Hsieh, P.-S., Yan, Y.-P., Wang, S.-T., & Li, C. (2000). Influence of nucleotide polymorphisms in the CCR2 gene and the CCR5 promoter on the expression of cell surface CCR5 and CXCR4. *International Immunology*, 12(9), 1311–1318. doi:10.1093/intimm/12.9.1311.
27. Mehlotra, R. K. (2020). Chemokine receptor gene polymorphisms and COVID-19: Could knowledge gained from HIV/AIDS be important? *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104512. doi:10.1016/j.meegid.2020.104512
28. Bagci, B., Bagci, G., Huzmeli, C., Sezgin, I., & Ozdemir, O. (2016). Associations of fractalkine receptor (CX3CR1) and CCR5 gene variants with hypertension, diabetes and atherosclerosis in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis. *International Urology and Nephrology*, 48(7), 1163–1170. doi:10.1007/s11255-016-1293-0.
29. Clifford, H. D., Yerkovich, S. T., Khoo, S.-K., Zhang, G., Upham, J., Le Souëf, P. N., ... Hayden, C. M. (2012). TLR3 and RIG-I gene variants: Associations with functional effects on receptor expression and responses to measles virus and vaccine in vaccinated infants. *Human Immunology*, 73(6), 677–685. doi:10.1016/j.humimm.2012.03.004.

## Psychological pain and traumatic experiences in bipolar disorder

### *Bipolar bozuklukta psikolojik acı ve travmatik yaşantılar*

Aslı Kazgan Kılıçaslan<sup>1</sup>  Osman Kurt<sup>2</sup>  Sevler Yıldız<sup>3</sup>  Burcu Sırlıer Emir<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital, Department of Psychiatry, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Adıyaman Provincial Health Directorate, Adıyaman, Türkiye

<sup>3</sup> Elazığ Fethi Sekin City Hospital, Department of Psychiatry, Elazığ, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** The present study attempted to explore the traumatic experiences of patients with bipolar disorder (BD), uncover the prevalence frequency of psychological pain and associated suicidal ideation among them, and investigate the relationships between these variables.

**Materials and Methods:** Sixty BD type I patients and 60 healthy controls were included in the study. We collected the data using The Sociodemographic Information Form, The Traumatic Experience Checklist (TEC), The Beck Scale for Suicidal Ideation (BSSI), The Visual Analogue Scale (VAS), The Psychache Scale (PS), The Beck Depression Inventory (BDI), and The Young Mania Rating Scale (YMRS).

**Results:** The findings showed the patient group scored significantly higher on the scales than the control group. A significant positive correlation was observed between PS and BSIS, TEC composite total trauma scores, BDI, YMRS and VAS. Their PS total score was significantly predicted by the TEC composite scores of emotional neglect, emotional, physical and sexual abuse, sexual harassment, and trauma score. And the patients' TEC total score significantly predicted their BSSI score.

**Conclusion:** Overall, compared to the healthy controls, the BD patients had more traumatic experiences, also felt more psychological pain and experience greater severity of suicidal ideation. In addition, while the number of trauma significantly predicted the severity of suicidal ideation, its type and severity significantly predicted psychological pain. Ultimately, the processes and causes of mental suffering among BD patients, a risk group for suicide, should always be under the spotlight even during the remission period.

**Keywords:** Bipolar disorder, psychache, psychological pain, suicide, trauma, trauma experiences.

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmada Bipolar Bozukluk (BB) tanılı hastalardaki travmatik yaşantı, psikolojik acı ve ilişkili olduğu düşünülen intihar düşüncesi sıklığının tespitiyle, aralarındaki olası ilişkinin incelenmesi ve ön görümlerin saptanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 60 BB tip I tanılı hasta ve 60 sağlıklı kontrol dahil edildi. Sosyodemografik Veri Formu, Travmatik Yaşantılar Ölçeği (TEC), İntihar Düşüncesi İçin Beck Ölçeği (BSIS), Vizuel Analog Skala (VAS), Psikolojik Acı Ölçeği (PS), Beck Depresyon Ölçeği (BDI) ve Young Mania Rating Scale (YMRS) uygulandı.

**Bulgular:** Hasta grubunun tüm ölçek puanları kontrol grubunun puanlarından anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. PS ile BSIS, TEC birleşik travma puanı, TEC toplam travma puanı, BDI, YMRS, VAS pozitif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür. PS puanını duygusal ihmal, duygusal istismar, bedensel istismar, cinsel taciz, cinsel istismar, birleşik travma puanı TEC ve VAS skoru yordamaktadır. BSIS puanını ise toplam travma puanı TEC yordamaktadır.

Corresponding author: Aslı Kazgan Kılıçaslan  
Başakşehir Çam ve Sakura City Hospital, Department of  
Psychiatry, İstanbul, Türkiye  
E-mail: dr.kazgan@hotmail.com  
Application date: 02.08.2023 Accepted: 06.12.2023

**Sonuç:** *BB hastaları sağlıklı kontrollerden daha fazla travmatik yaşantıya sahiplerdir, aynı zamanda psikolojik acıyı daha fazla hissetmekte ve intihar düşüncesinin şiddetini daha fazla yaşamaktadır. Travmanın tipi ve ciddiyeti psikolojik acıyı, sayısı intihar düşüncesi şiddetini yordamaktadır. İntihar açısından riskli bir grup olan BB hastalarının zihinsel acı çekme süreçlerinin ve nedenlerinin sorgulanması remisyon döneminde de dikkat edilmesi gereken bir husustur.*

**Anahtar Sözcükler:** *Bipolar bozukluk, psikolojik acı, intihar, travma, travma yaşantıları.*

## INTRODUCTION

Bipolar disorder (BD) is a chronic mood disorder with depressive and manic or mixed episodes, leading to functional impairment. It is well-documented that about half of BD patients attempt suicide at least once in their lifetime. Even though the periods of the disorder appear with varying symptoms, the patients bear a significant risk compared to the general population regarding both suicide attempts and completed suicide (1). Traumatic events are also known to be risk factors for suicidal behavior (2). According to its contemporary definition in the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders 5<sup>th</sup> edition (DSM-5), a traumatic event is something directly exposed to, witnessed, learned, or experienced, being confronted with death or serious injury, or being sexually assaulted. (3). Traumatic events may occur in childhood as well as in any period of one's lifetime. It is hypothesized that early traumatic life experiences predispose to the development of the disorder and, thus, will lay the ground for a neural substrate for triggering mood disorders. In addition, traumatic experiences showing up as physical, emotional, and sexual neglect and abuse are also risk factors for suicidal behavior (4). It was previously reported that traumatic events, particularly in early childhood, not only trigger the very first episode of BD but also affect the course and prognosis of the disorder, boosting the rate of suicide attempts among the patients (5, 6).

Psychological pain (or psychache) is denoted as mental suffering due to confrontation with traumatic events, loss, or unexpected and undesirable situations. The extended literature has recently suggested that psychological pain is not only associated with depressive disorder but also a clinical picture that may exist in other psychiatric disorders. In essence, it is often aired that one feels psychological pain when involved in hate, shame, insecurity, humiliation, and hopelessness in traumatic events. Even unbearable levels of psychosocial pain may lead one to attempt suicide to get rid of the pain (7).

Psychological pain, a relatively novel research subject, has not been touched upon among BD patients, although we are well-informed on

childhood traumas in this patient group. BD patients may be prone to suicide not only in mania and depression but also during remission; thus, the predictors of suicide need to be uncovered during remission too. Ultimately, we believe psychological pain to be worth exploring among BD patients, considering them as a group susceptible and vulnerable to traumatic experiences. Hence, the present study attempted to explore past traumatic experiences of BD patients (e.g., emotional, physical, and sexual abuse and neglect), uncover the prevalence of psychological pain and associated suicidal ideation among them, and investigate the relationships between these variables.

## MATERIALS and METHODS

### Ethical Consideration

In addition to permissions from relevant local institutions, we obtained ethical approval for our study from the Non-Interventional Research Ethics Committee of Fırat University (dated 11.18.2021 and numbered 2021/12—17). We carried out the study in line with the Declaration of Helsinki and sought written informed consent from all participants agreeing to participate in this study voluntarily.

### Power analysis

Using the G\*Power program (version 3.1) (8) at a moderate effect size (Cohen's  $d = 0.5$ ), a power of 80%, and a 95% confidence interval, we calculated the minimum sample size of the study as 128 individuals, 64 each for the patient and control groups. Then, we reached out to 93.75% of the sample size (120 individuals).

### Sample

**Patient group:** Sixty patients, presenting to the Psychiatry Clinic of Fethi Sekin City Hospital, diagnosed with Bipolar Disorder Type I according to DSM-5 diagnostic criteria, in remission, and satisfying the research criteria, were randomly recruited to the study.

**Control group:** We randomly selected sixty age- and sex-matched healthy controls not meeting any disease criteria in DSM-5 and not presenting to and receiving any treatments in any psychiatry clinics before.

### **Diagnostic assessment**

Inclusion criteria were as follows: being aged 18-65 years, being in BD remission according to DSM-5 (subclinical anxiety and depressive symptoms were included), being free of any chronic physical pathology or neurological disease (e.g., epilepsy, LVH), history of head trauma, and cognitive impairment that would affect the distribution of psychiatric symptoms, providing their written informed consent, and having no mental retardation.

### **Measures and Procedure**

After collecting their signed consent forms, we administered the participants a sociodemographic information form, the Traumatic Experience Checklist (TEC), the Beck Scale for Suicidal Ideation (BSSI), the Visual Analogue Scale (VAS), the Psychache Scale (PS), the Beck Depression Inventory (BDI), and the Young Mania Rating Scale (YMRS). We resorted to DSM-5 to explore any comorbid psychiatric disorders among the participants. Filling out the questionnaires took about 40 minutes, and we considered a YMRS score below 12 and a BDI score below 17 to be euthymic.

**Sociodemographic Information Form:** We designed the form to seek information about the participants' age, sex, height, weight, employment status, marital status, educational attainment, occupation, place of residence, socioeconomic status, family structure, psychiatric treatment status, family history of psychiatric disorders, and physical health status.

**Beck Scale for Suicidal Ideation (BSSI):** It is a five-factor scale designed to assess the severity of suicidal ideation (9). The scale has no cutoff score, and one may get a maximum score of 38; higher scores indicate severe suicidal ideation. Ozelik et al. (10) adapted the scale into Turkish.

**Beck Depression Inventory (BDI):** It is a 3-point Likert-type inventory consisting of 21 items. While the threshold score is 17, one may score between 0 and 63 on the scale. Hisli (11) performed its validity and reliability study in the Turkish context.

**Psychache Scale (PS):** Holden et al. (12) developed the 13-item PS. The responses to the items on this five-point Likert-type scale range between "Never" and "Always" or "Strongly disagree" and "Strongly agree." It was previously documented that the scale successfully distinguishes those who attempted suicide and those who did not. It demonstrates the frequency

of psychological pain rather than its severity (12). Demirkol et al. (13) explored the psychometric properties of its Turkish version.

**Traumatic Experiences Checklist (TEC):** It seeks 29 types of past traumatic experiences without term restrictions (i.e., childhood or early adulthood). The questions focus mainly on three essential points: 1) whether the event happened or not, 2) how old one was at the time of the event, and 3) how much the event affected the person psychologically (14). One gives 1 point for each event they experienced and 0 for those not experienced. The TEC total score ranges from 0 to 29, indicating the number of traumatic events experienced. In addition, the scale allows composite scores for each trauma type (emotional neglect, emotional abuse, physical abuse, sexual abuse, sexual harassment). The trauma composite score ranges from 0 to 69 and indicates the severity of the impacts of traumatic experiences. Şar (15) carried out its Turkish validity and reliability study. Besides, we created a Visual Analog Scale (VAS) for the participants to choose to what extent (1 = lowest severity, 10 = highest severity) they were affected by the previous traumatic event(s).

**Young Mania Rating Scale (YMRS):** The items cover core symptoms defined in the BD manic episode, grading from mild to severe. The validity and reliability study of its Turkish version was performed by Karadağ et al. (16). The euthymia criterion is considered < 12 points.

### **Statistical Analysis**

We presented the categorical data as numbers (n) and percentages (%), while continuous data were shown as median (interquartile range). The categorical data were compared between the groups with the chi-square test (Pearson's Chi-square). Since the Kolmogorov-Smirnov test resulted in a non-normal distribution, we analyzed the data using the Mann-Whitney U test and Spearman's correlation analysis. The variables yielding significant relationships in the correlation analysis were included in the linear regression analysis to identify the predictors of psychological pain and suicidal ideation. We performed the analyses on SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) and accepted a *p*-value < 0.05 as statistically significant.

## **RESULTS**

A total of 120 participants, 60 patients and 60 controls, were included in the study. We found



that alcohol and/or substance use (23.2% vs. 8.3%) and smoking (38.3% vs. 21.7%) among the patients were significantly more frequent than the controls ( $p = 0.024$  and  $0.046$ , respectively). Similarly, the patient group had significantly higher rates of automutilation (18.3% vs. 0%) and

suicide (45% vs. 0%) compared to the control group ( $p < 0.001$ ). Yet, we could not reach significant differences between the groups by their sociodemographic characteristics and family history ( $p > 0.05$ ) (Table-1).

**Table-1.** Sociodemographic characteristics of the groups.

		Patient		Control		$p^*$
		N	%	N	%	
Age, Median (IQR)		31.0 (27.0-35.0)		30.0 (25.5-35.5)		0.310**
Sex	Female	35	58.3	30	50.0	0.360
	Male	25	41.7	30	50.0	
Marital status	Single	22	36.7	24	40.0	0.118
	Married	28	46.7	33	55.0	
	Divorced	10	16.7	3	5.0	
Educational attainment	Middle school and below	16	26.7	18	30.0	0.750
	High school	20	33.3	22	36.7	
	University	24	40.0	20	33.3	
Place of residence	District	16	26.7	17	28.3	0.838
	City	44	73.3	43	71.7	
Socioeconomic status	Low	13	21.7	9	15.0	0.235
	Moderate	33	55.0	42	70.0	
	High	14	23.3	9	15.0	
Employment status	Employed	32	53.3	37	61.7	0.356
	Unemployed	28	46.7	23	38.3	
Alcohol and/or substance use	Yes	14	23.3	5	8.3	<b>0.024</b>
	No	46	76.7	55	91.7	
Smoking	Yes	23	38.3	13	21.7	<b>0.046</b>
	No	37	61.7	47	78.3	
Family history of psychiatric disorders	Yes	16	26.7	8	13.3	0.068
	No	44	73.3	52	86.7	
Automutilation	Yes	11	18.3	0	.0	<b>&lt;0.001</b>
	No	49	81.7	60	100.0	
Suicide	Yes	27	45.0	0	.0	<b>&lt;0.001</b>
	No	33	55.0	60	100.0	
Suicide by drugs	Yes	18	66.7	-	-	-
	No	9	33.3	-	-	
Suicide by hanging	Yes	6	22.2	-	-	-
	No	21	77.8	-	-	
Suicide by sharp instruments	Yes	4	14.8	-	-	-
	No	23	85.2	-	-	
Suicide by jumping from a height	Yes	2	7.4	-	-	-
	No	25	92.6	-	-	
Medication	None	10	16.7	-	-	-
	Mood stabilizers	10	16.7	-	-	
	Antipsychotics	10	16.7	-	-	
	Multiple medications	30	50.0	-	-	
Suicide age, Median (IQR)		20.0 (18.0-23.0)		-	-	-
Duration of the diagnosis (years), Median (IQR)		6.0 (4.0-10.0)		-	-	-
Total number of episodes, Median (IQR)		3.0 (2.0-4.0)		-	-	-
Number of depressive episodes, Median (IQR)		1.5 (1.0-2.0)		-	-	-
Number of manic episodes, Median (IQR)		1.0 (1.0-2.0)		-	-	-
Total number of hospitalizations, Median (IQR)		1.0 8 (.0-2.0)		-	-	-

\*Chi-square analysis, \*\*Mann-Whitney U test. IQR: Interquartile Range.

**Table-2.** The groups' scores on the scales.

	Patient	Control	$p^*$
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Emotional neglect composite	7.0 (4.0-10.0)	2.0 (.0-4.0)	<b>&lt;0.001</b>
Emotional abuse composite	4.0 (3.0-8.0)	.0 (.0-2.0)	<b>&lt;0.001</b>
Physical abuse composite	4.5 (.0-10.0)	.5 (.0-2.0)	<b>&lt;0.001</b>
Sexual harassment composite <sup>a</sup>	.0 (.0-4.0)	.0 (.0-0)	<b>&lt;0.001</b>
Sexual abuse composite <sup>a</sup>	.0 (.0-0)	.0 (.0-0)	<b>0.028</b>
Trauma composite (TEC)	22.0 (12.0-27.0)	4.0 (.0-10.0)	<b>&lt;0.001</b>
Total trauma score (TEC)	7.0 (6.0-10.0)	2.0 (.0-4.0)	<b>&lt;0.001</b>
BDI	10.0 (5.0-14.0)	1.0 (.0-5.0)	<b>&lt;0.001</b>
YMRS	3.5 (1.0-5.0)	.0 (.0-0)	<b>&lt;0.001</b>
PS	19.5 (15.0-26.5)	13.0 (13.0-14.0)	<b>&lt;0.001</b>
VAS	6.0 (4.0-8.0)	.0 (.0-4.0)	<b>&lt;0.001</b>
BSSI	2.0 (.0-4.0)	.0 (.0-0)	<b>&lt;0.001</b>

\*Mann-Whitney U test. IQR: Interquartile Range

<sup>a</sup>Mean rank values differ between these variables with the same median values.

BDI: Beck Depression Inventory, BSSI: Beck Scale for Suicidal Ideation, PS: Psychache Scale, TEC: Traumatic Experiences Checklist, VAS: Visual Analog Scale, YMRS: Young Mania Rating Scale

**Table-1.** The correlations of the PS ve the BSSI scores with the study parameters.

	PS		BSSI	
	$r$	$p$	$r$	$p$
BSSI total score	<b>.688</b>	<b>.000</b>		
Suicide age	.355	.069	-.059	.770
Duration of the diagnosis (years)	-.129	.325	-.053	.688
Total number of episodes	.101	.442	.166	.204
Number of depressive episodes	.212	.103	.237	.068
Number of manic episodes	<b>-.262</b>	<b>.043</b>	-.120	.362
Total number of hospitalizations	.143	.276	.120	.362
Emotional neglect composite score	<b>.428</b>	<b>.001</b>	<b>.453</b>	<b>.000</b>
Emotional abuse composite score	<b>.424</b>	<b>.001</b>	<b>.306</b>	<b>.017</b>
Physical abuse composite score	.149	.254	<b>.310</b>	<b>.016</b>
Sexual harassment composite score	<b>.575</b>	<b>.000</b>	<b>.603</b>	<b>.000</b>
Sexual abuse composite score	<b>.560</b>	<b>.000</b>	<b>.490</b>	<b>.000</b>
Trauma composite score TEC	<b>.638</b>	<b>.000</b>	<b>.639</b>	<b>.000</b>
Total trauma score TEC	<b>.524</b>	<b>.000</b>	<b>.674</b>	<b>.000</b>
BDI	<b>.781</b>	<b>.000</b>	<b>.763</b>	<b>.000</b>
YMRS	<b>.495</b>	<b>.000</b>	<b>.701</b>	<b>.000</b>
VAS	<b>.898</b>	<b>.000</b>	<b>.767</b>	<b>.000</b>

BDI: Beck Depression Inventory, BSSI: Beck Scale for Suicidal Ideation, PS: Psychache Scale, TEC: Traumatic Experiences Checklist, VAS: Visual Analog Scale, YMRS: Young Mania Rating Scale

The patients scored significantly higher on all the scales than the control group ( $p < 0.05$ ) (Table-2). Besides, we determined emotional neglect (100%), emotional abuse (91.6%), physical abuse (73.3%), sexual harassment (33.3%), and sexual abuse (20%) in the patient group at the specified rates.

When it comes to the scale scores, the patients' PS score showed significant positive associations with their BSSI, BDI, YMRS, VAS, and TEC total

scores and the TEC composite scores of emotional neglect, emotional abuse, sexual abuse, sexual harassment, and trauma. Moreover, we found significant positive correlations between their BSSI score and their BDI, YMRS, VAS, and TEC total scores and the TEC composite scores of emotional neglect, emotional abuse, sexual abuse, sexual harassment, and trauma (Table-3).

**Table-2.** The findings of the linear regression analysis.

	$\beta$	SE	Standard $\beta$	<i>t</i>	<i>p</i>
<b>PS (<math>R^2 = 0.769</math>; <math>F = 17.350</math>; <math>p &lt; 0.001</math>)</b>					
BISI	-.408	.393	-.124	-1.038	0.304
Number of manic episodes	1.598	1.027	.118	1.556	0.126
Emotional neglect composite score	-4.289	1.200	-1.884	-3.574	<b>0.001</b>
Emotional abuse composite score	-3.798	1.185	-1.699	-3.206	<b>0.002</b>
Physical abuse composite score	-4.008	1.184	-2.741	-3.386	<b>0.001</b>
Sexual harassment composite score	-4.175	1.294	-1.414	-3.227	<b>0.002</b>
Sexual abuse composite score	-2.941	1.190	-.652	-2.472	<b>0.017</b>
Trauma composite score TEC	4.063	1.164	5.471	3.491	<b>0.001</b>
Total trauma score TEC	-.228	.215	-.132	-1.062	0.294
BDI	.131	.187	.110	.699	0.488
YMRS	-.209	.303	-.067	-.691	0.493
VAS	2.094	.474	.835	4.416	<b>&lt;0.001</b>
<b>BISI (<math>R^2 = 0.646</math>; <math>F = 11.778</math>; <math>p &lt; 0.001</math>)</b>					
Emotional neglect composite score	.340	.449	.492	.758	0.452
Emotional abuse composite score	.297	.443	.437	.670	0.506
Physical abuse composite score	.350	.442	.788	.792	0.432
Sexual harassment composite score	.420	.482	.468	.870	0.388
Sexual abuse composite score	.569	.440	.415	1.294	0.202
Trauma composite score TEC	-.345	.435	-1.530	-.794	0.431
Total trauma score TEC	.191	.074	.365	2.582	<b>0.013</b>
BDI	.049	.070	.135	.700	0.487
YMRS	.144	.110	.152	1.315	0.195
VAS	.163	.174	.214	.936	0.354

BDI: Beck Depression Inventory, BSSI: Beck Scale for Suicidal Ideation, PS: Psychache Scale, TEC: Traumatic Experiences Checklist, VAS: Visual Analog Scale, YMRS: Young Mania Rating Scale

In the patient group, the TEC total scores and PS scores of those who committed suicide were significantly higher than those who did not commit suicide ( $p < 0.001$ ).

The multiple linear regression analysis yielded that the patients' PS score was significantly predicted by the TEC composite scores of emotional neglect ( $\beta = -4.289$ ,  $p = 0.001$ ), emotional abuse ( $\beta = -3.798$ ,  $p = 0.002$ ), physical abuse ( $\beta = -4.000$ ,  $p = 0.001$ ), sexual abuse ( $\beta = -4.175$ ,  $p = 0.002$ ), sexual harassment ( $\beta = -2.941$ ,  $p = 0.017$ ), and trauma ( $\beta = 4.063$ ,  $p = 0.001$ ) and the VAS score ( $\beta = 2.094$ ,  $p < 0.001$ ). Finally, their BSSI score was significantly predicted by their TEC total score ( $\beta = 0.191$ ,  $p = 0.013$ ) (Table-4).

## DISCUSSION

The BD patients in this study reported having experienced emotional neglect (100%), emotional abuse (91.6%), physical abuse (73.3%), sexual harassment (33.3%), and sexual abuse (20%) at the specified rates. Our findings showed

significant differences between the patients and the controls by their scores on the scales. Accordingly, the patient group had more traumatic experiences, higher suicidal thoughts even in remission, and more prevalent psychological pain. Moreover, despite being a semi-quantitative measure, they scored higher on the VAS. And the TEC total scores and PS scores of the patient group who committed suicide were significantly higher than those who did not commit suicide.

The relevant literature highlighted that neglect and abuse in childhood, as well as the neurobiological alterations initiated by traumatic experiences, are more prevalent among psychiatric patients compared to the healthy population (17). In addition, it was previously reported that mood disorders are more common particularly among those exposed to emotional neglect and sexual abuse exacerbated by genetic and environmental interactions (18). In a clinical sample from Turkey, mood disorders were found more frequently in the participants reporting to

have been exposed to emotional neglect (19). A study with 100 BD patients concluded that almost half of the patients experienced severe abuse in at least one category (37% emotional, 37% physical, and 21% sexual) (20). Another study with 116 euthymic BD type I patients in the Turkish population reported the rates of childhood trauma to be 45%-68%, physical abuse to be 25.9%, emotional abuse to be 26.7%, sexual abuse to be 20.7%, and physical and emotional neglect to be 39.7% (21). Interestingly, we found these rates to be much higher than those reported so far. Although our sample had a relative ethnic similarity with the sample in the study by Erten et al. (21), regional and cultural differences in sampling may have mediated the different findings. Nevertheless, it was noteworthy that each BD patient experienced emotional neglect according to their responses, assisted by a psychiatrist when needed, on the TEC. Failure to satisfy the need for "bonding and affection" (22), which comes after basic physiological and security needs, may lead to neurodevelopmental issues and difficulties in emotion regulation (23). Considering that environmental factors also have a role in the etiology of BD (3), traumatic experiences may have somehow triggered neurogenesis in these patients, affecting the onset and episodes of the disorder.

To the best of our knowledge, the only data on psychological pain levels among BD patients were collected by the Turkish validity and reliability study for the Mee-Bunney Psychological Pain Assessment Scale. The study concluded the mean psychological pain level among BD patients to be 45.88 without additional evidence for the patients' episodes. Our BD patients in remission had a median PS score of 19.5 (24). The more the patients had traumatic experiences (except for physical abuse), the more frequent they had psychological pain. Moreover, according to their TEC scores, they had increased severity of suicidal ideation as the total number of traumatic events increased. Thus, our result may imply that the more one is exposed to all aspects of trauma (emotional, physical, and sexual), the more severe the suicidal ideation appears. A study with BD patients reported a positive correlation between childhood traumas and suicide (25). In fact, traumas may contribute to the BD cycle and symptom severity (26). Another study concluded significant positive associations between the

severity of childhood traumas and suicidal thoughts and behaviors among BD patients (27). A recent meta-analysis suggested that exposure to childhood traumas is associated with an increased risk of suicidal behavior in BD (28). Hence, our findings are consistent with the previous results revealing the link between increased suicidal ideation and traumatic experiences in BD.

In this study, the elevated frequency of psychological pain was correlated with the VAS scores and the severity of depressive symptoms and suicidal ideation. Similarly, the previous literature acknowledged psychological pain as a risk factor for suicide (7). However, we concluded that psychological pain did not significantly predict the severity of suicidal ideation. A meta-analysis study revealed that individuals with suicidal ideation feel greater psychological pain than those without (7). As well as psychological pain, suicidal ideation also covers one's capacity to commit suicide, environmental factors, hopelessness, problem-solving skills, self-perception, and sense of belonging. Therefore, our finding may be explained by the multifactorial structures of suicidal ideation and psychological pain and their likely heterogeneity with other variables (29). Despite substantial evidence supporting the association between suicide and psychological pain, the literature lacks systematic studies (30).

Another noteworthy finding of our study was that the trauma composite and the VAS scores predicted psychological pain, among which emotional neglect and sexual abuse were the strongest predictors of psychological pain. These findings may point out that the quality and severity of the trauma, rather than its quantity, function on psychological pain more. Psychological pain is predicted by unrequited spiritual needs and a lack of care, affection, compassion, and social support. Meanwhile, it should be noted that the PS measures the frequency of psychological pain better than its severity. However, psychological pain among individuals with trauma may be much more severe than expected; therefore, psychological pain is sometimes considered a mechanism of coping with trauma and emotional avoidance (31). On the other hand, trauma refers to the number of traumas on the TEC. The predictive relationship between trauma composite scores and the BSSI score may indicate that the quantity of trauma also predicts the severity of suicidal ideation.

The apparent strength of the present study is the inclusion of BD patients in remission, eliminating the confusion associated with episodes. However, we carried out this cross-sectional study in a single center. In addition, although the literature offers generic definitions for trauma and psychological pain, interpreting these concepts based on self-report scales may be influenced by culture and duration of trauma.

## CONCLUSION

Overall, we concluded that the BD patients in remission experienced emotional neglect, emotional abuse, physical abuse, sexual harassment, and sexual abuse more than the healthy controls. The BD patients had more traumatic experiences, felt more psychological pain even in remission, and had greater severity of suicidal ideation. The severity of past traumatic

experiences predicted mental suffering, showing up as negative affect (e.g., pain, sadness, grief, and shame). Finally, the number of traumatic experiences predicted the severity of suicidal ideation. It is well-known that the etiology of BD is rather complex and that it is triggered by the combination of many risk factors. Nevertheless, further research may elaborate on the mechanisms behind psychological pain and traumatic experience of BD patients. In addition, the process and causes of mental suffering among BD patients, who are vulnerable to suicide, should be considered in the remission period.

**Acknowledgments:** We wish to thank all the patients for participating in this study.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no competing interests.

## References


1. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020;29:e63.
2. Carballo JJ, Harkavy-Friedman J, Burke AK, Sher L, Baca-Garcia E, Sullivan GM, et al. Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J Affect Disord.* 2008;109:57–63.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).* 2013;280.
4. Sar V, Taycan O, Bolat N, Ozmen M, Duran A, Ozturk E et al. Childhood trauma and dissociation in schizophrenia. *Psychopathology.* 2010;43:33-40.
5. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4:1-10.
6. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(4):342–9.
7. Ducasse D, Holden RR, Boyer L, Artero S, Calati R, Guillaume S, et al. Psychological pain in suicidality: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2017; 78(3):16108.
8. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149–60.
9. Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol.* 1979;47(2):343.
10. Ozcelik HS, Ozdel K, Bulut SD, Orsel S. The reliability and validity of the Turkish version of the Beck Scale for Suicide Ideation (Turkish BSSI). *Bull Clin Psychopharmacol.* 2015;25(2):141–50.
11. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi.* 1989; 7(23):3-13.
12. Holden RR, Mehta K, Cunningham EJ, Mcleod LD. Development and preliminary validation of a scale of psychache. *Can J Behav Sci* 2001; 33(4):224-32.
13. Demirkol ME, Güleç H, Çakmak S, Namli Z, Güleç M, Güçlü N, et al. Psikolojik Acı Ölçeği Türkçe formunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi.* 2018;19: 14-20.
14. Nijenhuis ERS, Van der Hart O, Kruger K. The psychometric characteristics of the Traumatic Experiences Checklist (TEC): First findings among psychiatric outpatients. *Clinical psychology and psychotherapy clin. Psychol Psychother.* 2002;9:200-10.
15. Şar V. Travmatik Yaşantılar Ölçeği (TEC)-Türkçe Versiyonu. 2000. Erişim Tarihi: 15.02.2018 <http://www.vedatsar.com/psikiyatrik-olcekler/>.

16. Karadağ F, Oral ET, Yalçın FA, Erten E. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg.* 2002;13:107-14.
17. McKay MT, Cannon M, Chambers D, Conroy RM, Coughlan H, Dodd P, et al. Childhood trauma and adult mental disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;143(3):189-205.
18. Misiak B, Stramecki F, Gawęd, Ł, Prochwicz K, Szaśiadek MM, Moustafa AA, et al. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Mol Neurobiol.* 2018;55(6):5075–100.
19. Örsel S, Karadağ H, Kahiloğulları AK, Kahiroğulları EK, Aktaş EA. The frequency of childhood trauma and relationship with psychopathology in psychiatric patients. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2011;12(2):130.
20. Garo JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2005;186:121-5.
21. Erten E, Uney Kalkay AF, Saatçioğlu O, Ozdemir A, Fıstıkçı N, Çakmak D. Effects of childhood trauma and clinical features on determining quality of life in patients with bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2014;162:107-13.
22. Maslow AH. A theory of human motivation. *Psychol Rev.* 1943;50(4): 370-96.
23. Kim J, Cicchetti D. Longitudinal pathways linking child maltreatment, emotion regulation, peer relations, and psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51(6):706-16.
24. Demirkol ME, Güleç H, Tamam L, Öztürk SA, Uğur K, Karaytuğ MO, et al. Reliability and validity of Meebunney psychological pain assessment scale turkish version. *Curr Psychol.* 2020;39(4):1181-8.
25. Karanovic J, Ivkovic M, Jovanovic V, Svikovic S, Stefanovic M, Brkusanin M, et al. Effect of childhood general traumas on suicide attempt depends on TPH2 and ADARB1 variants in psychiatric patients. *J Neural Transm.* 2017;124(5):621-9.
26. Agnew-Blais J, Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(4):342–9.
27. Benarous X, M Raffin, N Bodeau, Dhossche D, Cohen D, Consoli A. Adverse childhood experiences among inpatient youths with severe and early-onset psychiatric disorders: prevalence and clinical correlates. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2017;48(2):248–59.
28. Duarte D, Belzeaux R, Etain B, Greenway KT, Rancourt E, Correa H, et al. Childhood-maltreatment subtypes in bipolar patients with suicidal behavior: systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry.* 2020;42:558–67.
29. Conejero I, Olié E, Calati R, Ducasse D, Courtet P. Psychological pain, depression, and suicide: recent evidences and future directions. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(5):1-9.
30. Verrocchio MC, Carrozzino D, Marchetti D, Andreasson K, Fulcheri M, Bech P. Mental pain and suicide: a systematic review of the literature. *Front Psychiatry.* 2016;7:108.
31. Tossani E. The concept of mental pain. *Psychother Psychosom.* 2013; 82(2):67-73.

## Jinekolojik endokaviter brakiterapi uygulamalarında bilgisayarlı planlama ve termolüminesans (TLD) dozimetrisi ölçümlerinin karşılaştırılması

*Comparison of computerized planning and thermoluminescence (TLD)*

*dosimetry measurements in gynecological endocavitary brachytherapy applications*

Nezahat Olacak 

Zeynep Özşaran 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Opere/inopere serviks ve endometrium kanserli hastaların endokaviter brakiterapi tedavisinde rektum ve mesane dozlarının dozimetrik değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** On inopere, 12 opere serviks ve endometrium kanserli hastanın endokaviter brakiterapi tedavilerinde rektumdaki dozları ölçmek için, termolüminesans dozimetre (TLD) içeren rektal prob yerleştirildi. Mesane dozlarını belirlemek için mesane boynuna foley sonda (balon) ve tabanına bir zincir yerleştirildi. Hastaların simülatörde çekilen radyografileri üzerinde aplikatör noktaları, vagina, mesane ve rektum noktaları belirlenip brakiterapi tedavi planlama sisteminde doz dağılımları hesaplatıldı. Rektumda 4 noktada hesaplanan ve TLD ile ölçülen dozlar yüzde fark olarak karşılaştırıldı. Mesane boynundaki doz, tabanındaki en yüksek doz ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Rektum için, opere ve inopere hastalarda iki teknik arasındaki farklar; sırasıyla, maksimum %17,68 ve %17,96, minimum %0,38 ve %0,20, ortalama  $R_1$ :%5,62,  $R_2$ :%4,22,  $R_3$ :%5,96,  $R_4$ :%7,58 ve  $R_1$ :%6,73,  $R_2$ :%4,36,  $R_3$ :%4,34,  $R_4$ :%7,53 olarak belirlendi. Mesane boynu ile tabanındaki maksimum doz noktası arasındaki fark opere hastalarda anlamlı ( $p=0,0037$ ) iken, inopere hastalarda anlamsız bulundu ( $p=0,3863$ ).

**Sonuç:** Rektumda hesaplanan ile ölçülen dozlar arasındaki fark klinik açıdan önemli değildir. Rektal komplikasyonlar için dozlar birçok noktada belirlenmelidir. Mesane boynunda belirlenen doz mesane komplikasyonları için yeterli değildir, mesane tabanında da dozlar belirlenmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Brakiterapi, termolüminesans dozimetri, in-vivo dozimetri, rektal doz, mesane doz.

### ABSTRACT

**Aim:** Dosimetric evaluation of rectum and bladder doses in endocavitary brachytherapy treatment of patients with operated/inoperable cervix and endometrium cancer.

**Materials and Methods:** A rectal probe with thermoluminescence dosimetry (TLD) was inserted to measure doses in the rectum in endocavitary brachytherapy treatments of 10 inoperable, 12 operated patients with cervical and endometrial cancer. A foley catheter (balloon) in the neck of the bladder and a chain in its base was placed to determine the bladder doses.

Applicator points, vagina, bladder, and rectum points were determined on the radiographs of the patients taken in the simulator, and dose distributions were calculated in the brachytherapy treatment planning system. Doses calculated at 4 points in the rectum and measured by TLD were compared as a percentage difference. The dose at the bladder neck was statistically compared with the highest dose at its base.

Sorumlu yazar: Nezahat Olacak  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi  
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: [olacaknezahat@hotmail.com](mailto:olacaknezahat@hotmail.com)  
Başvuru tarihi: 15.06.2023 Kabul tarihi: 12.12.2023

**Results:** The differences between the two techniques in operated and inoperable patients for the rectum; respectively, maximum 17.68% and 17.96%, minimum 0.38% and 0.20%, mean  $R_1$ :5.62%,  $R_2$ :4.22%,  $R_3$ :5.96%,  $R_4$ :7.58% and  $R_1$ :6.73%,  $R_2$ :4.36%,  $R_3$ :4.34%,  $R_4$ :7.53% were determined. While the difference between the bladder neck and the maximum dose point at its base was significant in operated patients ( $p=0.0037$ ), it was insignificant in inoperable patients ( $p=0.3863$ ).

**Conclusion:** The difference between the calculated and measured doses in the rectum is not clinically significant. Doses for rectal complications should be determined at multiple points. The dose determined at the bladder neck is not sufficient for bladder complications, the doses should also be determined at the base of the bladder.

**Keywords:** Brachytherapy, thermoluminescence dosimetry, in-vivo dosimetry, rectal dose, bladder dose.

## GİRİŞ

Endokaviter brakiterapinin amacı çevre normal dokuların toleransını aşmayan, etkin lokal kontrolü sağlayabilecek en yüksek dozun hedef volüme verilmesini sağlamaktır. Eksternal radyoterapinin aksine kaynakların etrafındaki hızlı doz düşüşüne bağlı olarak hedef volüm ve çevresinde çok yüksek doz inhomojenitesi brakiterapi dozimetrisini güçleştirmektedir. Bazen birkaç mm'lik bir geometrik farklılık dahi hesaplanan ve ölçülen dozlar arasında çok önemli farklılıklar oluşmasına neden olabilir. Buna rağmen iyi bir planlama ve uygulama ile bu farklılık en aza indirilebilir.

Jinekolojik malignitelerin tedavisinde endokaviter brakiterapi oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Endometrium ve serviks uteri kanserlerinde erken evrelerde tek başına, ileri evrelerde eksternal radyoterapi ile birlikte kullanımı uzun yıllardır standart tedavi yaklaşımlarından birini oluşturmaktadır (1-3). Jinekolojik kanserlerin tedavisinde sınırlayıcı etken, mesane ve rektum tarafından tolere edilebilecek radyasyon dozudur (3-7). Brakiterapide izotop seçimi, radyoaktif kaynağın konumlandırılması, aplikatör tasarımı, yükleme tekniği ve referans doz seçimi gibi faktörler doz dağılımını etkileyerek tedavi alanı çevresindeki mesane ve rektum gibi normal dokuların aldığı dozlarda büyük farklılıklara yol açmaktadır (7-15). Diğer yandan, tedavi süresi boyunca aplikatörde olabilecek yer değiştirmeler ve tüm tedavi boyunca doz monitörizasyonun güçlüğü rektum ve mesanede yüksek dozlara yol açabilmektedir. Aplikatör sabitlenmesine ve kısa tedavi süresine dayalı yüksek doz hızlı (High Dose Rate: HDR) uygulamalarında özel noktadaki dozlar daha kolay ve güvenilir bir şekilde belirlenebilir ve fraksiyon sayısı artırılarak geç komplikasyon riski azaltılabilir (7, 16, 17). Ayrıca yapılan birçok araştırmada, rektum ve mesaneye ait komplikasyonların gelişmesinde tedavi süresi, total pelvik ışınlama

dozu, kemoterapi öyküsü, evre, yaş, obesite gibi faktörlerin etkin olduğu belirtilmektedir (3, 7, 18-20).

2-boyutlu brakiterapi tedavi planlama sisteminde rektum ve mesane dozlarını belirlemede Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi'nin 38 no'lu (ICRU-38) protokolünün önerdiği tek bir referans noktalarında hesaplanabilen dozlar göz önüne alınır (21). Belirlenen bu referans doz noktalarının komplikasyonlar açısından yeterli olmayıp, başka noktalarda da yüksek dozların olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (4, 7, 22-27). Bu dozlar pratikte, işlem sırasında uygun dedektör kullanılarak ölçülebilir. İlk zamanlardaki manuel yüklemeli endokaviter brakiterapi tekniklerinde mesane tabanı ve anterior rektal duvardaki dozu saptamak için bir sintilasyon sayacı ve doğru okuyucuya bağlı küçük iyonizasyon odalarını kullanılmıştır. Bu yöntemde dozu tahmin ederken prob dikkatli bir şekilde yerleştirilmeli, rektum ve mesane dozunu doğru bir şekilde okuyabilmek için bir basınç uygulanmalıdır. Daha sonraki yıllar boyunca çeşitli yarı iletken ve fotovoltaiik dedektörler denenmiştir. Bu dedektörlerin genelde ısı ya da enerjiye bağımlı olmalarından dolayı çok dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Bununla birlikte gerçek rektal doz thermoluminisans dozimetre (TLD) yüklü bir rektal probun yerleştirilip, tedavi boyunca içeri bırakıldığı in-vivo bir yöntemle daha kesin olarak belirlenmektedir. Tahmin edilen dozdaki belirsizlik  $\pm \%20$ 'dir (4, 7, 15, 22). Son zamanlarda mesane ve rektum dozlarının ölçümleri için yeni teknikler geliştirilmektedir (14, 15, 28-30).

Kliniğimizde TLD ve 2-boyutlu brakiterapi tedavi planlama sistemi (TPS) ile anterior rektal duvardaki ölçülen ve hesaplanan dozların farkını, ayrıca mesane boynu ve tabanındaki dozları belirlemek için Rotterdam grubu tarafından tarif edilen bir yöntem uygulanıp bilgisayarlı planlama



ile hesaplanan dozları istatistiksel olarak değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

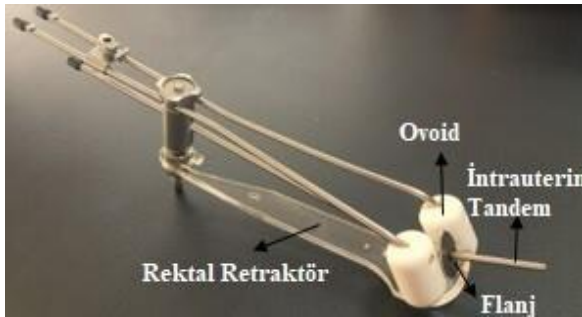
## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda yer alan evre 1B-III A olan 22 serviks ve endometrium kanserli hastanın 10'u (%45,5) inopere ve 12'i (%54,5) opere vakalardan oluşmaktadır. Hastaların yaşları 40-67 arasında değişmekte olup ortalama yaş 50'dir. Serviks ve endometrium karsinomlu hastalar endokaviter brakiterapi uygulamasına alınmadan önce, bağırsakları görünür hale getirebilmek için 240 mL radyobarit verildikten 4-5 saat, anesteziye ise yaklaşık 30 dakika sonra endokaviter brakiterapi uygulamasına alınmıştır.

Hastalar bilgilendirilip izinleri alındıktan sonra mesane tabanını belirlemek için, Rotterdam grubu tarafından geliştirilen metal bir kateter aracılığı ile ince steril gümüş zincir mesane trigonuna yerleştirildi ve metal kateter çekilerek zincire bağlı olan ince ipin ucu hastanın kasığına sabitlendi (31). Mesane boynunun pozisyonunu belirlemek için, ICRU-38 nolu raporunda belirtildiği gibi, bir foley kateter (balon) yerleştirilip mesane boşaltıldı. Daha sonra balon 3 cc kontrast ve 4 cc hava ile doldurularak şişirilip, mesane boynuna gelene kadar geri çekildi (21). 120 cc izotonik ile mesane dolduruldu. Opere hastalarda anatomik yapılara uygun olan (2, 2,5, 3 cm interakslı) ovoid çiftleri, inopere hastalarda ise uygun boydaki tandem (40, 50, 60, 70 mm uzunluk, çapı 3 mm, aplikatörün vaginal bölümüyle 40 derece açılı) ve ovoid çiftleri yerleştirildi (Rotterdam aplikatör seti) (Şekil-1). Ovoid çiftlerini rektumdan uzaklaştırmak ve posterior vagina duvarını belirlemek için, rektal retraktör ovoidin altına gelecek şekilde yerleştirilip uygulama aletindeki yerine sabitlendi. Rektumdaki dozları ölçmek için (in-vivo doz ölçümü), perpeks maddeden özel olarak hazırlanan 2 cm çapında ve 8,5 cm boyutunda özel bir rektum probu kullanıldı (Şekil-2). Probu üzerinde önden arkaya doğru R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> olmak üzere dört rektum noktasını belirlemek için, numaralı naylon poşetlere sarılı ikiye adet TLD-100 çubukları sığacak uzunlukta ve genişlikte dikdörtgen yuvalar mevcuttur. Her bir rektum noktasının birbirinden uzaklığı yuvaların merkezinden itibaren 1,5 cm'dir. Film üzerinde 1 mm çapında, 6 mm uzunluğunda silindirik TLD çubuklarının yerlerini saptamak için dikdörtgen yuvalar arasına 1 mm'lik lehimler yerleştirildi.

Radyoterapiye en yaygın kullanılan TLD-100, magnezyum ve titanyumla saflığı bozulmuş lityum florürdür (LiF: Mg, Ti). Çalışmamızda kullandığımız TLD-100 1mm çapında, 6 mm uzunluğunda ve yaklaşık 10 mgr ağırlığındadır (Şekil-3). Etkin atom numarası  $Z_{TLD}=8,14$  olduğundan yaklaşık doku eşdeğeridir ( $Z_{Doku}=7,42$ ). Yüksek enerji bağımlılıkları yoktur ve ölçüm hata payı %2-3'tür. Işınlama dozuna cevabı 10 miliRöntgen-1000 Röntgen arasında lineerdir. Oda sıcaklığında yılda yaklaşık olarak %5'den daha az lüminesans kaybına uğramaktadır (32, 33). TLD'ler dozimetrik ölçümlerden önce kalibre edilmelidir. Kalibrasyon işleminde 100 adet TLD 0,5 cm'lik iki adet doku eşdeğeri bolus arasında konularak, lineer hızlandırıcı cihazında 6 MV foton enerjisi ile 100 cm kaynak cilt mesafesinde, 10x10 cm<sup>2</sup> alanda ve 10 cm derinlikte 100 cGy doz verilerek ışınıldı. Işınlama süresi tedavi planlama sistemi ile sanal fantom üzerinde hesaplandı. Ardından TLD okuyucudan okuma yapmadan tavlama işlemine geçilerek 400 °C'de 1 saat, 100 °C'de 2 saat fırınlama işlemi yapıldı ve kullanıma hazır hale getirdi. Rektal prob üzerinde belirlenen yuvalara daha önceden kalibrasyonu yapılmış TLD'ler yerleştirildikten sonra, üzerleri ince bant ile örtülüp ardından prob çok ince bir sünger içine TLD kısmı açıkta kalacak şekilde yerleştirildikten sonra, üzerlerine ıslanmaması için ince şeffaf naylon geçirildi ve TLD çubukları rektumun ön duvarına gelecek şekilde hastaya yerleştirilip sabitlendi. TLD ve zincir uygulamalarında hastalar bilgilendirilip izinleri alındı. Hastalar jinekolojik pozisyonundan normal yatış pozisyonuna getirilerek, aplikatörler özel sabitleyici alet (fixatör) ile tedavi masasına sabitlendi. Kaynak pozisyonlarını simüle etmek için, yalancı kaynaklar (dummy) tandem ve ovoidlerin içine yerleştirildikten sonra, hasta sabitlenerek simülâtörde kaynak eksen uzaklığı 100 cm de ortogonal teknikle ön-arka (AP) ve yan (RL) ortogonal radyografiler çekildi (opere hasta: Şekil-4ab ve inopere hasta: Şekil-5ab). Radyografiler üzerinde gerekli aplikatör/kateter noktaları, tanımlanan vagina noktaları (V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>), ICRU-38 raporunun tanımladığı mesane referans noktası (B<sub>0</sub>:Ön-arka grafide foley kateterin orta noktasında, yan grafide ise alt arka yüzeyindeki nokta), mesaneye yerleştirilen zincir üzerinde aplikatöre en yakın ve maksimum doz alabileceği düşünülen zincir noktaları (Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>) ve rektum noktaları (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub>) işaretlenerek 2-boyutlu brakiterapi TPS'ne

(Nucletron PLATO-BPS versiyon 10,30, Veenendaal, Netherlands) aktarıldı. Opere hastalarda vagina yüzeyinden (mukozası) 5-9 mm derinliğe 925 cGy doz, inopere hastalarda ise, A noktasına (intrauterin tandem flanjından ve ovoidlerin üst yüzeyinden 2 cm yukarısında, 2 cm sağ ve solunda yer alan nokta) 850 cGy doz verilecek şekilde tedavi planlamaları yapılarak sagittal, transvers ve koronal düzlemlerde doz dağılımları çizdirildi ve işaretlenen noktalardaki dozlar belirlendi (Şekil-6 ve 7). Hastaların tedavi planları onaylandıktan sonra tedavileri, iridyum-192 (<sup>192</sup>Ir) radyoaktif kaynağı içeren (yaklaşık 10 curie, 1,1 mm çapında ve 5 mm uzunluğunda, aktif boyutları, 0,6 mm çapında ve 3,5 mm uzunluğunda) microSelectron-yüksek doz hızlı (microSelectron-HDR, Nucletron, Veenendaal Netherlands), sonradan yüklemeli brakiterapi cihazında aktivite ve referans doza bağlı olarak 5-30 dakikada tamamlandı (Şekil-8). Tedavi sonrası mesanedeki zincir ve rektumdaki rektal prob hastadan çıkartıldı. Rektal prob üzerinden çıkarılan TLD çubukları, bir gün sonra doz okuma eğrilerini homojen yapmak için 100 °C'de 10 dakika fırınılandı. Ardından, Harshow 5500 (Harshow-os 5500 model TLD ünitesi, Virginia, USA) TLD okuyucu cihazında yaklaşık 350 °C sıcaklıkta okundu. Bilgisayarlı planlama sonuçları ile TLD dozimetri sonuçlarının yüzde farkı hesaplandı. Mesane dozları için benzer nümerik ölçümler arasındaki ilişki korelasyon testleri ile araştırıldı, farklar medyan değerlerin karşılaştırıldığı Wilcoxon testi ile değerlendirildi, istatistiksel anlamlı farklılık için tip 1 hata düzeyi  $\alpha=0,05$  kabul edildi. Çalışma 23-4.1/73 nolu etik kurul onayı almış olup, araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur. Çalışmanın yayını için, hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.



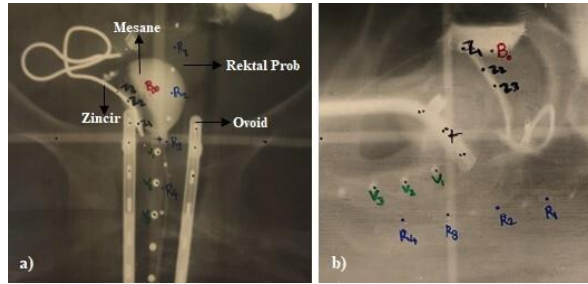
**Şekil-1.** 2 cm çapında ve 2.5 cm boyunda ovoid çiftleri, 4 cm boyunda ve 40° açılı intrauterin tandem ve rektal retraktör içeren Rotterdam aplikatör seti.



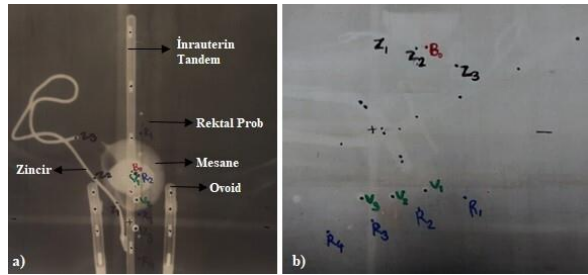
**Şekil-2.** Üzerinde 4 farklı noktaya ikişer adet TLD-100 çubukları yerleştirilmiş rektal prob.



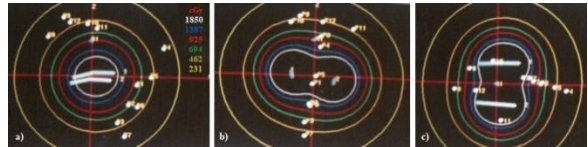
**Şekil-3.** 1 mm çapında 6 mm uzunluğunda TLD-100 çubukları.



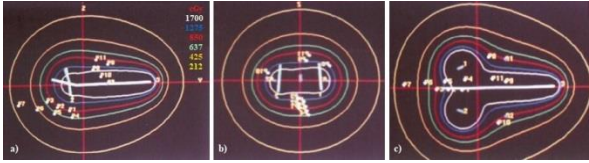
**Şekil-4.** Opere serviks bir hastada a) ön-arka (AP), b) yan (RL) radyografi görüntüleri.



**Şekil-5.** İnopere serviks bir hastada a) ön-arka (AP), b) yan (RL) radyografi görüntüleri.



**Şekil-6.** Opere serviks bir hastada a) sagittal, b) transvers ve c) koronal düzlemlerde doz dağılımları.



**Şekil-7.** İnoperere serviks bir hastada a) sagittal, b) transvers ve c) koronal düzlemlerde doz dağılımları.



**Şekil-8.** MicroSelectron-HDR brakiterapi cihazı.

## BULGULAR

TPS'de ortogonal radyografilerden hesaplanan ve TLD in-vivo dozimetre ile ölçülen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ve  $R_4$  rektum noktalarına ait doz değerleri ve bunlar arasındaki yüzde farklar opere hastalar için Tablo-1, inopere hastalar için ise Tablo-2'de verilmiştir. Opere hastalara ait planlama ve ölçüm noktaları arasındaki maksimum fark %17,68,

minimum fark %0,38 ve ortalama fark  $R_1$ :%5,62,  $R_2$ :%4,22,  $R_3$ :%5,96 ve  $R_4$ :7,58 olarak bulundu. Rektal noktalarda, ortogonal radyografiler üzerinden planlanan dozlar ile TLD in-vivo dozimetri ile ölçülen dozlar arasındaki korelasyon varlığı araştırmasında, dört rektum noktasında korelasyon katsayıları ( $r$ ) üst düzeyde bir ilişkiyi belirlemiştir ( $R_1$ 'de  $r=0,988$ ,  $R_2$ 'de  $r=0,984$ ,  $R_3$ 'de  $r=0,973$ ,  $R_4$ 'de  $r=0,984$ ).

İnopere hastalarda, rektum noktalarında planlama ve ölçüm ile bulunan dozlar arasındaki maksimum fark %17,96, minimum fark %0,20 ve ortalama fark  $R_1$ :%6,73,  $R_2$ :%4,36,  $R_3$ :%4,34 ve  $R_4$ :%7,53 olarak bulundu. Burada da planlanan doz ile TLD ölçüm sonucu elde edilen dozlar arasındaki korelasyon üst düzeyde bir ilişkiyi gösterdi, korelasyon katsayıları  $R_1$ 'de  $r=0,971$ ,  $R_2$ 'de  $r=0,985$ ,  $R_3$ 'de  $r=0,988$  ve  $R_4$ 'de  $r=0,985$  olarak belirlendi.

TPS'de, mesaneye yerleştirilen zincir üzerinde belirlenen  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  noktaları ve mesane boynuna yerleştirilen balon üzerinde ICRU-38 tarafından önerilen  $B_0$  referans noktasındaki doz değerleri opere ve inopere hastalar için Tablo-3 ve Tablo-4'de gösterilmektedir. Zincir üzerindeki maksimum doz ile  $B_0$  referans noktasının aldığı doz karşılaştırıldığında opere hastalarda farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu ( $p=0,0037$ ), inopere hastalarda ise fark olmadığı ( $p=0,3863$ ) belirlendi.

**Tablo-1.** Opere serviks ve endometrium hastalarda 4 farklı rektum noktalarının, TPS'de hesaplanan ve TLD ile ölçülen doz değerleri ve % farkları.

Hasta No	TPS (cGy)				TLD (cGy)				% Fark			
	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$
1	579	447	266	159	625	455	267	158	-7,94	-1,79	-0,38	0,63
2	347	494	436	256	331	464	442	274	4,61	6,07	-1,38	-7,03
3	133	208	339	472	140	231	380	518	-5,26	-11,06	-12,09	-9,75
4	575	547	339	199	545	576	359	216	5,22	-5,30	-5,90	-8,54
5	226	384	578	513	220	366	604	528	2,65	4,69	-4,50	-2,92
6	481	550	396	233	468	587	442	259	2,70	-6,73	-11,62	-11,16
7	255	442	529	364	227	453	512	324	10,98	-2,49	3,21	10,99
8	316	526	577	364	313	552	657	407	0,95	-4,94	-13,86	-11,81
9	190	330	453	379	221	335	485	446	-16,32	-1,52	-7,06	-17,68
10	205	359	556	560	194	374	575	595	5,37	-4,18	-3,42	-6,25
11	331	511	509	338	315	514	520	340	4,83	-0,59	-2,16	-0,59
12	301	541	776	570	299	548	730	591	0,66	-1,29	5,93	-3,68

**Tablo-2.** İnopere serviks ve endometrium hastalarda 4 farklı rektum noktalarının, TPS'de hesaplanan ve TLD ile ölçülen doz değerleri ve % farkları.

Hasta No	TPS (cGy)				TLD (cGy)				% Fark			
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
1	453	615	735	568	483	619	794	670	-6,62	-0,65	-8,03	-17,96
2	502	293	180	119	498	275	176	118	0,80	6,14	2,22	0,84
3	378	517	638	548	412	545	694	568	-8,99	-5,42	-8,78	-3,65
4	355	497	653	612	368	478	666	652	-3,66	3,82	-1,99	-6,54
5	452	609	853	678	507	651	821	797	-12,17	-6,90	3,75	-17,55
6	242	352	462	574	248	367	478	566	-2,48	-4,26	-3,46	1,39
7	585	572	380	231	660	612	391	216	-12,82	-6,99	-2,89	6,49
8	411	518	647	621	417	495	617	630	-1,46	4,44	4,64	-1,45
9	562	639	507	306	640	670	538	343	-13,88	-4,85	-6,11	-12,09
10	477	502	389	257	456	501	395	238	4,40	0,20	-1,54	7,39

**Tablo-3.** Opere serviks ve endometrium hastalarda TPS'de ortogonal radyografi tekniği ile belirlenen, mesane tabanında zincir üzerinde 3 farklı noktadaki ve mesane boynunda referans noktadaki (B<sub>0</sub>) doz değerleri.

Hasta No	Mesane Zincirinde (cGy)			Mesane Boynunda (cGy)
	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	B <sub>0</sub>
1	882	1145	657	791
2	825	774	548	537
3	862	673	351	429
4	645	712	715	688
5	808	855	674	408
6	787	663	924	592
7	398	497	552	450
8	395	500	468	420
9	704	691	411	435
10	516	464	479	465
11	535	767	1068	567
12	921	869	685	705

**Tablo-4.** İnopere serviks ve endometrium hastalarda TPS'de ortogonal radyografi tekniği ile belirlenen, mesane tabanında zincir üzerinde 3 farklı noktadaki ve mesane boynunda referans noktadaki (B<sub>0</sub>) doz değerleri.

Hasta No	Mesane Zincirinde (cGy)			Mesane Boynunda (cGy)
	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Z <sub>3</sub>	B <sub>0</sub>
1	616	671	1103	1138
2	506	612	741	804
3	699	754	902	920
4	712	807	1031	839
5	671	789	562	884
6	912	898	849	889
7	558	586	771	521
8	671	758	675	1016
9	626	710	755	846
10	864	883	939	1004

## TARTIŞMA

Brakiterapide 2 veya 3-boyutlu tedavi teknikleri kullanılır. Geleneksel radyografik film tabanlı nokta bazlı 2-boyutlu teknik, gelişmekte olan ülkelerde basitliği ve pratikliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tabanlı hacim bazlı 3-boyutlu teknik lokal kontrolün artırılması ve geç toksisitelerin azaltılması avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (34, 35, 36, 37, 38, 39). Çalışmamızda, radyografik film kullanarak 2-boyutlu tedavi planında, ICRU-38 mesane ve rektum referans noktalarının doz değerlendirilmesi için yetersiz olduğunu, ayrıca TPS'nin doğruluğunu farklı bir in-vivo dozimetrik ölçüm yöntemiyle belirlemeyi hedefledik.

Çalışmamızdaki serviks uteri ve endometrium kanserlerinin endokaviter brakiterapi tedavi planlamasında, mesaneye yerleştirilen zincir, mesane boynu ve rektum ön duvarındaki dozların hesaplanması, referans noktaların ortogonal radyografiler üzerinde lokalize edilmesi ile yapılmıştır. TLD in-vivo ölçümleri ve ortogonal radyografi tekniği kullanılarak bilgisayarlı planlama ile yapılan hesaplamalarda rektum dozu sonuçları kabul edilebilir sınırlar içerisinde ve opere hastalarda maksimum fark %17,68, inopere hastalarda ise %17,96 olarak bulundu. Kapp ve arkadaşları çalışmalarında, serviks kanserlerinde Fletcher aplikatörlerini kullanarak A noktasına 850 cGy, endometrium kanserlerinde ise standart silindirik aplikatörleri kullanarak, aplikatör yüzeyinin 0,5 cm lateraline 925 cGy uygulayarak, TLD ölçümleri ve ortogonal radyografi tekniği kullanılarak yapılan bilgisayarlı planlama sonuçları arasındaki maksimum farkın  $\pm$  %20 olduğunu belirlemişler ve sonuçların kabul edilebilir sınırlar içinde olduğunu kaydetmişlerdir. Rektal prob olarak, 2 cm çapında 12 cm uzunluğunda 0,5 cm aralıklı metalik dairelerle işaretli plastik tüp kullanmışlardır. Tüp üzerinde birbirinden 1,5 cm uzaklık bulunan dört rektum noktası işaretlenmiştir (4). Deshpande ve arkadaşları çalışmasında, <sup>137</sup>Cs Selectron-LDR uzaktan kumandalı tedavi cihazı ve Fletcher-Suit aplikatörü kullanarak iki tekniği birbirleriyle uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Rektal noktaları kurşun telli ya da pelletli rektal markırla dört noktada belirlemişlerdir (22). TPS'de hesaplanan ile in-vivo ölçülen rektum dozları arasındaki fark, farklı bir in-vivo dozimetrik ölçüm teknikleriyle yapılan bazı çalışmalarda (40, 41, 42) yüksek

bulunurken, bazılarında (43, 44) ise anlamlı bulunmamıştır. Hesaplanan ile ölçülen dozlar arasındaki büyük farklar simülasyon ve tedavinin uygulanması arasında dozimetre veya aplikatörlerin geometrik kaymalarından kaynaklanabilir (42, 45).

Çalışmamızda ortogonal radyografiler üzerinden planlanan ile TLD in-vivo dozimetri ölçümleri ile edilen rektum dozları arasındaki korelasyonda, korelasyon katsayıları üst düzeyde bir ilişkiyi göstermiştir. Hem opere hem de inopere uygulamalarda ortalama 0,9822 olarak bulundu. Kapp ve arkadaşları bu ilişkiyi ortalama 0,9556 olarak belirlemişlerdir (4). TLD ölçümleri ile ortogonal radyografiden hesaplanan dozlar arasındaki fark, lokalizasyon ve TLD'nin kalibrasyon hatalarına bağlı olabilir. TLD çubuklarının kalibrasyonundan meydana gelen hata  $\pm$  %1'dir. Radyografiler üzerinde belirlenen noktaların dijitaler ile bilgisayara giriş yaparken oluşabilecek hata %1'in altında kalmaktadır. AP/RL radyografi çekimi ve skopiden TLD'nin alabileceği dozlar tüm rektum noktalarında 1cGy ve altındadır. <sup>192</sup>Ir kaynağının kalibrasyonun meydana gelen hata %3 olarak bulunmuştur. Hasta ve aplikatör stabilizasyonu oldukça iyi sağlanmasına rağmen, istem dışı barsak hareketlerine bağlı olarak rektal prob distale doğru yer değiştirebilir. Bu nedenle HDR brakiterapi ile tedavinin kaynak aktivitesi ve verilen doza bağlı olarak 5-30 dakika gibi kısa bir sürede tamamlanması büyük bir avantajdır.

Opere uygulamalarımızın %91,6'ında maksimum rektal dozun bilgisayarlı planlamadaki sonuçları, planlanan fraksiyon dozunun (925 cGy) ortalama %57,8 (49-62)'i ve %8,3'ünde %84'ü olurken, TLD sonuçları opere uygulamaların tamamında, planlanan fraksiyon dozunun ortalama %61,9 (50,2-78,9)'u olarak bulundu. İnopere uygulamalarımızın %80'inde maksimum rektal dozun bilgisayarlı planlamadaki sonuçları, planlanan fraksiyon dozunun (A noktasına 850 cGy) ortalama %69,7 (59-77)'si, %10'unda %87'si ve %10'undan da 100'ü olurken, TLD sonuçlarında ise, %70'inde planlanan fraksiyon dozunun ortalama %70,4 (58,6-78,8)'ü ve %30'unda ortalama %90,5 (81,6-96,6)'i olarak belirlendi. Görüldüğü üzere tüm uygulamalarımızın %86,4'ünde HDR için normal doku doz sınırlarını %80 olarak hesaplayan ve öneren Madison grubunun dozlarının altında kalmıştır (7, 16, 46). Rektal prob üzerindeki R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ve R<sub>4</sub> noktalarından yüksek dozu olanı,

maksimum rektal doz noktası olarak kabul edildi. Uygulamalarımızda rektal prob üzerinde bu noktanın ICRU-38 referans rektal doz noktasına ( $R_0$ :Lateral grafide intrauterin kaynağın alt ucundan ya da intravaginal kaynağın ortasından çizilen ön-arka çizgi üzerinde, arka vaginal duvarın 5 mm gerisinde olan nokta) diğer noktalardan daha yakın veya ovoidlerin ucu ile intrauterin tandem flanjı arasında kalan noktada yerleştiği belirlendi. Böylece ICRU referans noktasından daha fazla doz alan noktaların da olduğu gözlemlendi. Bu nedenle rektal dozlar tek bir noktada değil, birçok noktada değerlendirilmelidir. Deshpande ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların yaklaşık %70'inde maksimum rektal doz mutlak değeri, A noktasındaki dozun mutlak değerinin %40-70'i olarak belirlenmiştir (22). Kapp ve arkadaşları rektum dozunu planlanan fraksiyon dozunun, serviks uteri kanserlerinde %93,3 ( $\pm$  %47)'i, endometrium kanserlerinde ise, %91,8 ( $\pm$  %35)'i olarak belirlemişlerdir (4). Kapp ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında, hastaların %10,5'inde anterior rektal duvar dozları A noktasındaki dozun %140'ından fazla ve %29'unda %100'den büyük %140'dan az bulunmuştur (7). Görüldüğü gibi rektal doz sonuçlarımız, literatür sonuçlarından az bulunmuş ve hiçbir zaman referans dozun %140'ına ulaşmamıştır. Bu durum kullanılan tekniğe bağlı olabilir. Ayrıca Kapp ve arkadaşları rektal dozların ortogonal radyografilerden hesaplanan ile TLD in-vivo ölçümlerinin iyi bir korelasyon gösterdiklerini, ancak yapılan ek BT destekli dozimetri çalışmalarının rektum dozlarını öngörülenden yüksek olduğunu göstermişlerdir. BT destekli dozimetri ile hesaplanan rektumdaki maksimum dozun, filmden elde edilenden 1,1-2,7 (ortalama 1,37) oranında daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu durumun önemli komplikasyonlara yol açacağı düşünülerek, yükleme modifiye edilmiş ya da planlanan doz değiştirilmiş ve de bazı hastalarda fraksiyon sayısı artırılmıştır (4).

Mesane dozları ortogonal radyografi tekniği ile değerlendirildiğinde, ICRU-38 raporunda belirtildiği gibi, mesane dozunun belirlenmesi için mesane boynunda balon noktasının referans nokta olarak alınması yetersiz kalmaktadır (21, 47). Çalışmamızda mesane trigonuna yerleştirilen zincir üzerinde aplikatöre yakın yüksek doz alacağı tahmin edilen en az 1,5 cm arayla işaretlenmiş üç noktadaki dozların belirlenmesi balon üzerindeki  $B_0$  referans noktasından daha yararlı bulundu. Zincirini

mesane tabanı veya lateral resesusa yerleştirilmesi de mümkündür. Bu durumda orta bölümlerden daha yüksek dozlar ortaya çıkabilmektedir. Opere hastalarda, mesane zinciri üzerinde belirlenen maksimum dozlar mesane boynunda tanımlanan ICRU-38 referans noktasında bulunan dozlardan fazla olmuştur. On iki opere olgunun 7 (%58,3)'inde mesane zincirindeki maksimum doz mesane boynundaki dozun 1,5-2 katı bulundu. Opere hastalardaki anatomik yerleşim farklılığı, mesane arka duvarının vagina apeksine doğru yer değiştirmesine neden olmaktadır. Bu nedenle ICRU-38 noktası ( $B_0$ ) mesane dozu hesaplamasında yetersiz kalmakta, mesanenin özellikle de arka duvarının aldığı gerçek dozu yansıtmamaktadır. İnopere olguların %70'inde mesane boynunda tanımlanan ICRU-38 referans noktasındaki dozlar, mesane zincirindeki maksimum dozlardan fazla olmaktadır. Burada anatominin normal olması ve intrauterin tandem kullanılması nedeniyle ICRU-38 referans noktası ve zincir noktaları arasındaki doz farkı azalmaktadır. Kapp ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tüm uygulamaların %63,1'inde mesane zincirindeki doz, mesane boynundaki dozu geçmiş, %17,5' da ise mesane tabanındaki doz, mesane boynundakinin iki katı olmuştur (4). Kapp ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında, mesane tabanındaki dozun mesane boynundaki dozdan beş kat daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (7). Ortogonal radyografi tekniğinde, mesaneyi kontrast materyalle doldurma, lateral radyografide mesanenin arka sınırını göstermekle birlikte bu bölümler mesanenin en yüksek doz alan bölgelerini temsil etmeyebilir. Histerektomi uygulanan birçok hastada mesane değişik şekillere girmekte ve mesane tabanı dozu değişmektedir. Kapp ve arkadaşları, BT destekli dozimetride mesane tabanındaki maksimum dozu 1-5,4 (ortalama 2,42) ve mesane boynundakini ise 1-1,7 (ortalama 1,44) oranlarında, film destekli dozimetriden daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (4).

Opere uygulamalarımızda mesane zincirindeki maksimum doz, planlanan referans dozun (925 cGy) ortalama %86,34 (54-123,8)'ü olurken, mesane boynundaki  $B_0$  referans noktasındaki doz planlanan referans dozun ortalama %58,4 (44,1-85,5)'ü olmuştur. İnopere uygulamalarda ise, mesane zincirindeki maksimum doz planlanan referans dozun (850 cGy) ortalama %102 (87-129,7)'si olurken, mesane boynundaki

doz planlanan referans dozun ortalama %104 (61,3-133,9)'ü dür. Kapp ve arkadaşları çalışmasında, mesane zincirindeki doz planlanan referans dozun serviks uteri kanserleri için %84,9 ( $\pm$  %44)'u, endometrial kanserler için %74,2 ( $\pm$  %43)'si ve mesane boynundaki doz planlanan referans dozun, serviks kanserleri için %65,8 ( $\pm$  %46)'i, endometrial kanserler için %62 ( $\pm$  % 46)'si olarak belirlemişlerdir (4). Hunter ve arkadaşları çalışmasında, mesane dozunu A noktasındaki dozun %53-141) olarak belirlenmiştir (47). Literatürlerdeki çalışmalarda, rektum ve mesane dozları planlanan referans dozun %140'ını aştığında, bu durumun önemli komplikasyonlara yol açabileceği göz önünde bulundurularak tedavi şemalarının gerektiğinde değiştirilmesi önerilmiştir (4, 7, 47). HDR brakiterapi için, rektum ve mesane dozlarının planlanan referans dozun %80'ni ile sınırlanması durumunda, geç komplikasyonların azalacağı yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (7, 16, 46). Yapılan başka bir çalışmada da merkezi noktadaki dozun 8500 cGy'i aştığında komplikasyonların arttığı bildirilmektedir (48). Kuipers ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, rektum ön duvarı ve mesane balonundaki total dozun (eksternal RT + internal BT) 6300 cGy'in, mesane zincirindeki total dozun da 6800 cGy'in altında tutulmasının geç ve önemli komplikasyonları önleyeceği bildirilmiştir (49). Zincir üzerindeki maksimum doz ile  $B_0$  referans noktasının aldığı dozu karşılaştırdığımızda, opere hastalarda farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu ( $p=0,0037$ ), inopere hastalarda ise fark olmadığı ( $p=0,3863$ ) belirlenmiştir. Kapp ve arkadaşları mesane tabanındaki dozların mesane boynundakilerden belirgin bir şekilde ( $p < 0,001$ ) yüksek olduğunu bulmuşlardır (4). Mesane ve rektumun aldığı doz hasta hareketleri, mesane distansiyonu, bağırsak hareketlerine bağlı olarak değişse de, bu değişiklikler kısa uygulama süreleri, rektal prob ve aplikatör fiksasyon teknikleri ile azaltılabilmektedir. Kliniğimizde daha önce vektörel yöntemle yapılan hesaplamalardaki yer değiştirme mesane noktası için ortalama 4,49 mm ve mesane zinciri için 3,87 mm, aplikatör için ise 0,89 mm ve rektum için 4,83 mm olarak bulunmuştur (50). Yine aynı yöntemle beş uygulamada yaptığımız hesaplara göre yer değiştirme; mesane noktası için ortalama 3,15 mm, mesane zinciri için 3,91 mm, aplikatör için 0,81 mm ve rektum için 3,61 mm olarak belirlendi. Daha önce rektum probu, yaklaşık 2,5

cm çaplı sert bir süngere 1 cm aralıklarla implante edilen 8-10 adet metal noktadan meydana gelmekteydi. İstemsiz barsak hareketlerine bağlı olarak rektal süngerin distale doğru yer değiştirmesi daha kolay olmaktadır. Çalışmamız için ürettiğimiz yaklaşık 8,5 cm uzunluğunda perspex maddeden yapılmış rektal probun hastaya daha iyi sabitlendiğini söyleyebiliriz. Bu yer değiştirmelerde radyograflerin çekilmesi ve noktaların belirlenip bilgisayara aktarılması sırasında olabilecek hata paylarının da katkısı olmaktadır. Radyasyon kaynağı etrafında hızlı doz düşüşü nedeniyle, küçük yer değiştirmeler bile hedef ve risk atındaki organlarda önemli doz değişikliklerine neden olabileceği rapor edilmiştir (37).

Ortogonal radyografi kullanılarak hesaplanan rektum dozlarının TLD ölçümleri ile üst düzeyde korelasyon göstermesi ürettiğimiz rektal prob üzerinde ya da ICRU-38 tarafından önerilen rektum noktasında tahmin edilen rektum ön duvar dozlarının komplikasyon gelişimi için fikir verip yol gösterici olabileceğini gösterirken, ICRU-38'n önerdiği mesane boynundaki balon noktası ile zincir üzerindeki dozların, özellikle opere olgulardaki farklılığı ( $p=0,0037$ ), mesane komplikasyonları için dozun, ICRU-38 noktasından başka noktalarda belirlenmesinin daha yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Film tabanlı nokta bazlı 2-boyutlu planlamalar, rektum ve mesane için birçok ölçüm noktası belirlememize rağmen, tüm rektum ve mesaneye yönelik dozları tahmin etmede yetersiz kalmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, rektum ve mesane dozlarını film tabanlı ICRU-38 nokta bazlı 2-boyutlu tedavi planlamanın, BT tabanlı hacimsel planlamaya göre düşük tahmin ettiği ve hacimsel tedavi planlamanın daha doğru ve güvenilir olduğu rapor edilmiştir (34, 35, 36, 26, 51). Fazla ve eksik dozlar tedavi yanıtına ve doku komplikasyonlarına neden olabilir.

## SONUÇ

Çalışmamız sonucunda, rektal dozun ICRU-38'n belirlediği tek bir referans noktasında değil de implantın uzunluğu boyunca birçok noktada ölçülmesinin komplikasyonları öngörebilmek açısından gerekli olduğu ve maksimum rektal doz noktasının her zaman ICRU-38 referans noktasına yakın olamayacağı, ovoidlerin ucu ile intrauterin tandem flanjı arasında kalan noktalarda da olabileceği belirlendi. TLD in-vivo ölçümler ile ortogonal radyografiden 2-boyutlu

brakiterapi planlama sistemi kullanılarak hesaplanan rektum dozları arasındaki fark kabul edilebilir sınırlar içerisinde. Ayrıca, ICRU-38'n belirlediği mesane referans noktasında (B<sub>0</sub>) komplikasyonlar için belirleyici olmadığı daha başka noktalarda mesane dozu belirlenmesinin gerekli olduğunu vurgulayabiliriz. Bu bulgular doğrultusunda her noktada doz hesabı yapılabilen 3-boyutlu brakiterapi planlama

sistemlerinin kullanılmasının klinik açıdan daha avantajlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Çıkar çatışması:** Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Teşekkür:** Bu çalışmadaki emekleri için Prof. Dr. Emin DARENDELİLER hocamıza teşekkürler ediyor ve saygıyla anıyoruz.

## Kaynaklar

1. Delclos L, Fletcher GH. Gynecolog Cancer. In: Levitt SH, Tapley N (eds). Technological Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiga; 1992:263-88.
2. Dobbs J, Barret A, Ash D. Cervix Uteri and Corpus Uteri. In: Dobbs J, Barrett A (eds). Practical Radiotherapy Planning. 2<sup>nd</sup> ed. Melbourne: A division of Holder & Stoughon; 1992:241-56.
3. Nag S, Scruggs GR. Clinical Aspects and Applications of High-Dose-Rate Brachytherapy. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (eds). Principles and Practice of Radiation Oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:507-24.
4. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, Hackl AG. Dosimetry of intracavitary placement for uterine and cervical carcinoma: Results of orthogonal film, TLD, and CT-assisted techniques. Radiother Oncol 1992;24(3):137-46.
5. Lahtinen T, Tenhunen M, Väyrynen M. ICRU reference points and maximum doses of rectum and bladder in intracavitary radiotherapy. Radiother Oncol 1993;28(2):174-6.
6. Montana GS, Fowler WC. Carcinoma of the cervix: Analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16(1):95-100.
7. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, Poschauko J, Pickel H, Hackl A. Carcinoma of the cervix: Analysis of complications after primary external beam radiation and IR-192 HDR brachytherapy. Radiother Oncol. 1997;42(2):143-53.
8. Terhima T, Chatani M, Hata K, Inoue T. High-Dose Rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: II. Risk factors for rectal complication. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14(2):281-6.
9. Nair MT, Cheng MC, Barker A, Rouse BS. High dose rate (HDR) brachytherapy technique: for carcinoma of uterine-cervix using Nucletron applicators. Med Dosim 1995;20(3):201-7.
10. Khan FM, Gibbons JP. Low-dose-rate brachytherapy: Rules of implantation and dose specification. In: Khan FM, Gibbons JP (eds). The Physics of Radiation Therapy. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:309-47.
11. Bahadur YA, Constantinescu C, Hassouna AH, Eltaher MM, Ghassal NM, Awad NA. Single versus multichannel applicator in high-dose-rate vaginal brachytherapy optimized by inverse treatment planning. J Contemp Brachytherapy 2015;6(4):362-70.
12. Romanyukha A, Carrara M, Mazzeo D, Tenconi C, Al-Salmani T, Poder J, et al. An innovative gynecological HDR brachytherapy applicator system for treatment delivery and real-time verification. Phys Med 2019;59:151-7.
13. Kemikler G. Brakiterapi (BT) Fiziği. In: Becerir HB, Alkaya F (eds). Radyoterapi Fiziği. 1. Baskı. Ankara: Nobel yayın; 2020:797-818.
14. Fonseca GP, Johansen JG, Smith RL, Beaulieu L, Beddar S, Kertzscher G, et al. In vivo dosimetry in brachytherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. Phys Imaging Radiat Oncol 2020;16(1-51):1-11.
15. Houlihan OA, Workman G, Hounsell AR, Prise KM, Jain S. In vivo dosimetry in pelvic brachytherapy. Br j Radiol 2022;95 (1137):20220046.
16. Fowler SF, Stitt JA. High dose rate afterloading: how many fractions for gynaecological treatments? Activity 1991;5:135-6.
17. Khan FM, Gibbons JP. High-Dose-Rate Brachytherapy. In: Khan FM, Gibbons JP (eds). The Physics of Radiation Therapy. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:475-90.











18. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the rational practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983;51(5):959-67.
19. Orton CG, Wolf-Rosenblum S. Dose dependence of complication rates in cervix cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(1):37-44.
20. Stryker JA, Barthdomew M, Velkley DE, Cunningham DE, Mortel R, Craycraft G. et al. Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix. *Gynecol Oncol* 1988;29(1):1-11.
21. ICRU Report 38. Dose and Volume Specifications for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology. Bethesda, Maryland, USA: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1985:1-23.
22. Deshpande DD, Shrivastav SK, Pradhan AS, Viswanathan PS, Dinshaw KA. Dosimetry of intracavitary applications in carcinoma of the cervix:rectal dose analysis. *Radiother Oncol* 1997;42(2):163-6.
23. Sun LM, Huang EY, Ko SF, Wang CJ, Leung SW, Lin H, et al. Computer tomography-assisted three-dimensional technique to assess rectal and bladder wall dose in intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer. *Radiother Oncol* 2004;71(3):333-7.
24. Kim RY, Shen S, Duan J. Image-based three dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: Dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon and small bowel. *Brachytherapy* 2007;6(3):187-94.
25. Ju SG, Huh SJ, Shin JS, Park W, Nam H, Bae S et. al. Different effects of bladder distention on pint A-based and 3D-conformal intracavitary brachytherapy planning for cervical cancer. *Radiat Res* 2013;54(2):349-56.
26. Srivastava S, Painuly NK, Mishra SP, Srivastava K, Singh N, Singh S, et al. Evaluation of volumetric doses of organs at risk in carcinoma cervix patients with HDR intracavitary brachytherapy and comparison of CT-based and conventional plans. *J Biomed Phys Eng* 2019;9(6):603-12.
27. Sakyanun P. Comparative Survival Assessment of Two-Dimension (2D) versus Three-dimension (3D) brachytherapy treatment in locally advanced cervical cancer: A retrospective case control study. *J Radiat Nucl Med* 2020;1(1):13-22.
28. Singh N, Ahamed S, Sinha A, Srivastava S, Painuly N K, Mandal A, et al. Rectal and Bladder Dose Measurements in the Intracavitary Applications of Cervical Cancer Treatment with HDR Afterloading System: Comparison of TPS Data with MOSFET Detector. *J Biomed Phys Eng* 2020;10(2):141-6.
29. Mukundan H, Tyagi K, Mukherjee D, Patel RK. Evaluation of variation of interfraction doses to organs at risk during brachytherapy of cervical cancer. *Med J Armed Forces India* 2020;76(2):201-6.
30. Chakravarty N, Semwal MK, Trivedi G, Suhag V, Jain M, Sharma N, et al. Image-based 3D dosimetric studies with high dose rate intracavitary brachytherapy of cervical cancer. *J Radiother Pract* 2019;19(3):1-4.
31. Subondone AJT, Kuipers TJ, Koper PCM. Application of the Selectron HDR in the treatment of the gynaecological tumours: The Rotterdam method. *Activity suppl* 1991;2:64-72.
32. Kron T. Application of thermoluminescence dosimetry in medicine. *Radiat Protect Dosim* 1999;85(1-4):333-40.
33. Marinello G. Radiothermoluminescent Dosimeters and Diodes. In: Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC (eds). *Handbook of Radiotherapy Physics. Theory and Practice*. 1<sup>st</sup> ed. New York, London: Taylor & Francis; 2007:304-20.
34. Metha V, Gupta P, Gothwal RS, Dana R, Gupta N, Gupta S. Comparative study of dose volume parameters in 2-dimensional radiography and 3-dimensional computed tomography based high dose rate intracavitary brachytherapy in cervical cancer: A prospective study. *Asian Pac J Cancer Care* 2022;7(3):509-14.
35. Mukundan H, Tyagi K, Mukherjee D, Patel RK. Evaluation of variation of interfraction doses to organs at risk during brachytherapy of cervical cancer. *Med J Armed Foces India* 2020;76(2):201-6.
36. Tyagi K, Mukundan H, Mukherjee D, Semwal M, Sarin A. Non isocentric film-based intracavitary brachytherapy planning in cervical cancer: a retrospective dosimetric analysis with CT planning. *J Contemp Brachytherapy* 2012;4(3):129-34.
37. Wu A, Tang D, Wu A, Liu Y, Qian L, Zhu L. Comparison of the Dosimetric Influence of Applicator Displacement on 2D and 3D Brachytherapy for Cervical Cancer Treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2021; doi:10.1177/15330338211041201.
38. Hashemi FA, Mansouri S, Aghili M, Esmati E, Babaei M, Saeedian A, et al. A comparison between 2D and 3D planning of high-dose-rate vaginal cuff brachytherapy in patients with stage I-II endometrial cancer using cobalt-60. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(5):526-32.

39. Villafranca E, Navarrete P, Sola A, Muruzabal JC, Aguirre S, Ostiz S, et al. Image-guided brachytherapy in cervical cancer: Experience in the Complejo Hospitalario de Navarra. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018;23(6):510-6.
40. Singh N, Ahamed S, Sinha A, Srivastava S, Painuly NK, Mandal A, et al. Rectal and bladder dose measurements in the intracavitary applications of cervical cancer treatment with HDR Afterloading System: Comparison of TPS data with MOSFET detector. *J Biomed Phys Eng* 2020;10(2):142-6.
41. Jaber R, Babloui S, Siavashpour Z, Moshtaghi M, Shirazi A, Joya M, et al. 3D in vivo dosimetry of HDR gynecological brachytherapy using micro silica bead TLDs. *J Appl Clin Med Phys* 2022;23(9):e13729.
42. Johan SK, Lobo D, Athiyamaan MS, Srinivas C, Banerjee S, Abhishek K, et al. In-vivo Comparison of Planned and Measured Rectal Doses during Cobalt-60 HDR CT-based Intracavitary Brachytherapy Applications of Cervical Cancer Using the PTW 9112 Semiconductor Probe. *Asian Pac J Cancer Prev* 2023;24(3):897-907.
43. Oyekunle EO, Obed RI, Akinlade BI, Ntekim A. Comparison of doses to the rectum derived from treatment planning system with in-vivo dose values in vaginal vault brachytherapy using cylinder applicators. *J Comtemp Brachytherapy* 2015;7(6):489-91.
44. Tomita E, Hayashi H, Asahara T, Sakuragawa K, Shitakubo Y, Ikushima H, et al. Direct radiation dose measurement of rectum during High-Dose-Rate 192Ir brachytherapy for cervical cancer treatment. *Nucl Sci Technol* 2019;6:39-42.
45. Fonseca G, Johansen JG, Smith RL, Beaulieu L, Beddar S, Kertzscher G, et al. In vivo dosimetry in brachytherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2020;16(1-51):1-11.
46. Clinical Application of Brachytherapy. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1992:300-67.
47. Hunter RD, Wong F, Moore C, Notley HM, Wilkinson J. Bladder base doseage in patients undergoing intracavitary therapy. *Radiother Oncol* 1986;7(3):189-97.
48. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the rational practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983;51(5):959-67.
49. Kuipers TJ, Visser AG. Technical aspects of bladder dosimetry in intracavitary irradiation of cervix carcinoma. *Radiother Oncol* 1986;7(1):7-12.
50. Esassolak M, Arıcan A, Özkök S, Olacak İ, Haydaroğlu A. E.Ü.T.F Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde jinekolojik malignitelere intrakaviter tedavi yaklaşımı. *Türk Onkoloji Dergisi* 1994;9(1):1511-6.
51. Klisarovska V, Smichkoska S, Cakalaroski P, Krstevska V, Nadica Dimitrovska N, Stefanovski Z. Dosimetric comparison of two-dimensional versus three-dimensional intracavitary brachytherapy in locally advanced cervical cancer. *Srp Arh Celok Lek* 2017;146(00):160-0.

## Effects of cardiac rehabilitation on functional capacity, psychological symptoms and quality of life in patients with left ventricular assist device

*Sol ventrikül destek cihazı takılmış kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak rehabilitasyonun fonksiyonel kapasite, psikolojik semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine etkisi*

Ece Çınar<sup>1</sup>  Hale Üzümcügil<sup>1</sup>  Kazım Çapacı<sup>1</sup>  Çağatay Engin<sup>2</sup>   
Tahir Yağdı<sup>2</sup>  Mustafa Özbaran<sup>2</sup>  Mehdi Zoghi<sup>3</sup>  Sanem Nalbantgil<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Ege University School of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege University School of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege University School of Medicine, Department of Cardiology, Izmir, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** In this prospective randomized trial, we aimed to study the effects of cardiac rehabilitation on functional capacity, depression, and quality of life, in patients undergoing left ventricular assist device (LVAD) implantation for the treatment of heart failure. We also aimed to compare the effectiveness of home and hospital-based exercise programs.

**Materials and Methods:** 42 patients who had received LVAD implants in our university hospital were included in the study. After the subjects were randomized into a hospital exercise group (n=20) and a home exercise group (n=22). They were enrolled in a cardiac rehabilitation program for 8 weeks, which lasted for one hour, three times per week in the hospital and at home respectively. All subjects were assessed at baseline and at the end of 8th week. They were assessed using a cardiopulmonary exercise test (CPET) for peak oxygen consumption (VO<sub>2</sub>), pulmonary function tests, 6-minute walk test (6MWT) in addition to Short form 36 (SF-36), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), State Trait Anxiety Inventory (STAI) and Beck Depression Index for depression (BDI) before and after intervention

**Results:** In our study, we detected a significant improvement in peak VO<sub>2</sub>, 6MWT values, MLHFQ, STAI state anxiety sub-score in the hospital exercise group (p<0.05). The home exercise group did not improve significantly in any of the parameters except in the pain sub-score of SF-36 (p<0.05).

Comparison of the changes seen in the parameters over time, the hospital group showed significantly more improvement than the home exercise group in peak VO<sub>2</sub>, 6MWT, MLHFQ and trait anxiety sub-score of STAI (p<0.05).

Age correlated with better gains in FEV1 (r=-0.35, p<0.05) and 6MWT (r=-0.39, p<0.01). Gains in 6MWT correlated with the gains in peak VO<sub>2</sub> (r=0.54\*\*, p<0.01). Duration of HF correlated with a poorer response in the FEV1 (r=0.19, p<0.05) and 6MWT (r=-0.25, p<0.01) gains.

**Conclusion:** In this study, we detected a positive effect of supervised hospital exercise program on functional capacity, quality of life and anxiety in patients with implanted LVADs.

**Keywords:** Heart transplantation, heart failure, cardiac rehabilitation.

Corresponding author: Ece Çınar  
Ege University School of Medicine, Department of Physical  
Medicine and Rehabilitation, Izmir, Türkiye  
E-mail: ececinar1@gmail.com  
Application date: 03.08.2023 Accepted: 18.12.2023

## ÖZ

**Amaç:** Bu randomize, prospektif, tek-kör çalışmanın amacı, sol ventrikül destek cihazı (SVDC) takılmış olan kalp yetmezliği hastalarında, kardiyak rehabilitasyonun yaşam kalitesi, depresyon ve fonksiyonel kapasite üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Aynı zamanda, ev egzersiz programının etkinliğinin hastanede gözetimli egzersiz ile kıyaslanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Üniversitemizde SVDC implantasyonu yapılmış olan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ev egzersiz grubu (n=22) ve hastane grubu (n=20) olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra, 8 hafta süren, haftada üç gün, günde bir saat olmak üzere kardiyak rehabilitasyon programına alındı. Hastalar başlangıçta ve 8. hafta sonunda değerlendirildi. Hastaların değerlendirilmesinde kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), pik oksijen tüketimi (VO<sub>2</sub>) değeri, solunum fonksiyon testleri, 6 dakika yürüme testi (6DYT), kısa form 36 (KF-36), Minnesota Kalp yetersizliği ile yaşam anketi (MKYYA), State Trait anksiyete ölçeği (STAÖ), ve Beck depresyon envanteri (BDE) kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastane grubunda zaman ile pik VO<sub>2</sub>, 6DYT, MKYYA, STAÖ trait alt skorunda anlamlı iyileşme saptanmıştır (p<0,05). Ev egzersiz grubunda ise sadece AF-36 anketinin ağrı alt skorunda anlamlı iyileşme elde edilmiştir (p<0,05).

İncelenen parametrelerin zaman içindeki değişimleri incelendiğinde, pik VO<sub>2</sub>, 6DYT, MKYYA, STAÖ'nün state anksiyete alt skorundaki iyileşmeler, hastane grubunda ev egzersiz grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,05).

Yaş ile 6DYT değişimi arasında (r: -0,39, p<0,01) ayrıca yaş ile FEV1'deki değişim arasında (r: -0,35, p<0,05) anlamlı korelasyon elde edilmiştir. Kalp yetmezliği süresi ile de 6DYT değişimi (r: -0,25, p<0,01) ve FEV1 değerindeki değişim (r: -0,19, p<0,05) arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda hastane ortamında gözetimli kardiyak rehabilitasyon programının SVDC takılmış hastalarda pik VO<sub>2</sub>, altı dakika yürüme mesafesi, Minnesota kalp yetmezliği ile yaşam anketi, State-Trait anksiyete ölçeğinde olumlu değişime yol açtığı görülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Kalp nakli, kalp yetersizliği, kardiyak rehabilitasyon.

## INTRODUCTION

Heart failure is a major health condition that results in high mortality and morbidity (1, 2). While there are many advances in the management of conditions that might contribute to heart failure such as hypertension or coronary heart disease, there seems to be little improvement in the incidence of heart failure (2). While patients with heart failure have symptoms attributable to congestion in both systemic and pulmonary circulation, they also have problems such as decreased exercise capacity, lower quality of life, and higher incidence of depression and anxiety (3). Heart transplantation is still the gold standard in the management of heart failure (2, 4). Since the number of donors is insufficient and pharmacological interventions that are used after transplantation have many side effects and are even contraindicated in some patients, only a portion of heart failure patients achieve a successful transplantation. Heart failure patients without a chance of successful transplantation or who are on waiting lists benefit from another form of therapy, namely left ventricular assist device (LVAD) implantation (5).

Cardiac rehabilitation (CR) is a supervised rehabilitation program that aims to improve

cardiac functions as well as symptoms related to heart failure (6). It is proven that CR has beneficial effects on ameliorating the symptoms of heart failure, promoting quality of life and alleviating depression in patients with cardiovascular disease (6). Despite the empirical evidence, few studies evaluate the effects of personalized exercise programs in patients with LVADs. While some of the past studies enroll LVAD patients in an early stage after surgery, usually in inpatient clinics, fewer studies enroll patients in outpatient rehabilitation programs (7–9).

This study aimed to investigate the effects of a supervised, hospital-based outpatient cardiac rehabilitation program for patients with LVADs, on quality of life, functional state and depression, compared with an analogous home exercise program, especially in the chronic stage. For ethical reasons, we could not enroll a control group with no exercise therapy.

## MATERIALS and METHODS

This study was approved by ethics committee of Ege University School of Medicine on 26.09.2014

with the approval number 14-4.1/10. Sample size was calculated using a priori power analysis with the Gpower software for Windows. With an effect size of 0.9 and alpha value of 0.05, the minimum required number of patients for each group was calculated to be 19. Patients were informed about the study and consent forms were obtained.

#### *Inclusion criteria*

Being implanted with an LVAD was the main inclusion criterion. To differentiate from the acute increase of exercise capacity as a result of the LVAD implantation, 6 months after surgery was chosen as the cutoff time point to include patients in the study. Those patients who were able to walk independently and were able to complete the submaximal exercise test, namely the 6-minute walk test (6MWT) were invited to join the study.

#### *Exclusion criteria*

Patients without independent functional ambulation, who had decompensated heart failure, who enrolled in an aerobic exercise program within the last 3 months, who had comorbidities or mental disorders that would prevent exercise, or who were otherwise unable to comply with the exercise program were excluded from the study.

#### **Evaluation of subjects:**

After obtaining consent, patients were randomized into 2 groups according to a scheme formed by a web-based random number generator ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)). The first group was deemed the hospital exercise group (case group), and the other was the home exercise group (control group).

All subjects underwent a thorough medical inspection, sociodemographic and clinical information including age, marital status, educational status, causes and duration of heart failure, date of LVAD implantation, presence/type of pacemaker, anthropomorphic features, comorbidities, and pharmacological interventions were recorded. At the start of the study and at the end of the 8th week, patients were evaluated with a cardiopulmonary exercise test (CPET) and their peak  $\dot{V}O_2$  and pulmonary function tests were obtained. On each control visit, subjects were also given questionnaires and scales, including SF-36 to assess the quality of life, Beck Depression Index for depression (BDI), Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) and State-Trait Anxiety Inventory (STAI). All of the measurement indices

had been previously tested for validity and reliability of their Turkish versions and was appropriate to be used in cardiac patients (10–18).

On evaluation days, patients were asked to dress suitable for exercise and continue their routine pharmacological treatment. Patients were also asked not to consume caffeinated drinks and alcohol in the 3 hours before and after each CPET session, and they were asked to have breakfast at least an hour before the test. For the patients with a pacemaker, their devices were arranged to be checked for battery and other issues in the 15 days leading to the test.

Before each evaluation session, O<sub>2</sub> saturations and ECGs of all patients were recorded. 6-minute walk test (6MWT) was carried out under the supervision of a researcher. Patients with a significant decrease of O<sub>2</sub> (<90%) after the 6MWT were not allowed to go forward with the exercise test. A spirometry based pulmonary function test was carried out and recorded.

During CPET, patients were assessed for exertion by Modified Borg scale and also a visual facial exertion scale. Tests were terminated if a patient demanded or contraindications to continuation were observed (19).

#### **Exercise test protocol:**

Exercise tests were done using the Master Screen ® CPX (Viasys Healthcare, Jaeger, Würzburg, Germany) device. Protocol started with a warm-up period of 2 minutes, after which the treadmill gradually increased in speed in 2-minute intervals. Protocol started at 3 km/h and speed did not increase above 10 km/h. The inclination of the treadmill started at zero degrees and increased up to 7 degrees. At the end of the cardiopulmonary exercise test, patients' peak  $\dot{V}O_2$  values were recorded. This value was later used to calculate the rate of rehabilitation exercises.

#### **Rehabilitation program**

All patients were enrolled in the rehabilitation program 3 days a week for 8 weeks. Their previous medical treatment modalities remained the same throughout the program.

#### **Hospital exercise program (Hospital group):**

The cardiac rehabilitation program in hospital setting was supervised by an experienced physiotherapist, to patient groups of 3 to 6 subjects. Patients were dressed suitable for exercise and had eaten at least one hour before sessions.

At the start of each session patients' weights, resting pulses, blood oxygen saturation levels, and LVAD outputs were recorded.

**Breathing and warming exercises:** Each session started with breathing exercises, done in a sitting position for 5 minutes. Chest and diaphragm respiration techniques were applied. Afterwards, stretching exercises and isotonic contraction exercises for the upper and lower extremities with 500 grams of weights were carried out. Patients who could not tolerate weights, exercised without any weights.

**Walking exercises:** After breathing and warming exercises, patients were taken to treadmill for the aerobic exercise phase. For the first 5 minutes, patients warmed up with intensities of up to 40% of peak VO<sub>2</sub> values. Afterward, 50-70% of peak VO<sub>2</sub> values were targeted for 30 minutes. Exercise intensity was increased by 10% every week, starting with 50% of peak VO<sub>2</sub>. Fatigue and exertion levels were evaluated with Visual Facial Exertion Scale and Modified Borg Scale. Patients' pulses were monitored throughout the session. The session was stopped if subject reported a Modified Borg Scale value of >7, breathing rate >40/minute, LVAD output lower than 3 L, or if they complained of chest pain, dyspnea, or dizziness.

After 30 minutes, 5 minutes of cooling phase was overseen (<40% VO<sub>2</sub> max) after which, sessions were terminated.

#### **Home Exercise group (Control group)**

All of the evaluation visits were similar in both groups, carried out at baseline and at week 8. At the start of the intervention period, all patients in the home group were enrolled in a one-time training session for the same rehabilitation program and were also given instruction brochures to guide them through the home exercise sessions. Both verbal and written directions were also given to instruct subjects in how to achieve roughly 50% to 70% of peak VO<sub>2</sub> value using the Modified Borg scale and how to assess their LVAD outputs. They were asked to carry out the exercises 3 days a week and were given a form to mark the days of the week in which exercises were completed.

#### **Statistical analysis**

Data obtained were analyzed using IBM SPSS Statistics, Windows version 20.0 (IBM Corporation, New York, US). Data showing a normal distribution were tested by Shapiro-Wilk test and data not having a normal distribution

were analyzed using nonparametric tests. Chi-square test was used for the comparison of nominal data. Comparison of parameters between two groups was done by Mann-Whitney U test, and comparison of parameters within the same group was done by Wilcoxon Signed Ranks test. Correlation between parameters was assessed using Spearman Correlation Analysis. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

## **RESULTS**

42 adult patients with end-stage cardiac failure who were implanted with an LVAD were recruited between October 2014-May 2015, from the cardiology and cardiovascular surgery departments of our hospital.

#### **Comparison of groups at the beginning of the study**

50 patients were enrolled in the study and a total of 42 patients completed 8 weeks of rehabilitation. 5 patients were excluded from the hospital exercise group, and 3 from the control group due to loss in follow-up (2 received a transplant, 3 died and 3 were unable to complete the study period). We followed a per-protocol analysis, so their measurements were not included in the final analysis.

Demographic analyses and disease characteristics are presented in Table-1. Comparison analyses gave no difference between groups in any parameters at the baseline of study ( $p > 0.05$ ).

There was no significant difference between groups in initial pVO<sub>2</sub>, 6MWT, and pulmonary function test values (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, VC) ( $p > 0.05$ ). MLHFQ, STAI, and BDI scores did not differ significantly between groups ( $p > 0.05$ ). Initial SF 36 scores did not differ significantly except for physical role functioning, vitality, and emotional role functioning, which were significantly worse for the home exercise group ( $p = 0.03, 0.02, \text{ and } 0.01$  respectively).

#### **Compliance with exercise**

When compared with the home exercise group, the hospital exercise group was found to be better compliant and having spent more time doing exercise ( $p = 0.002$ , Mean $\pm$ SD 18.45 $\pm$ 1.9 days for hospital vs 13.45 $\pm$ 5.6 for home).

#### **Change in parameters after the intervention period**

Changes in outcomes after the intervention period between groups are given in Table-2.

pVO<sub>2</sub> values and 6 MWT were found to be significantly better for the hospital group (p<0.001). Pulmonary function tests improved for both groups but there was no significant difference between the two groups.

Among self-reported parameters, MLHFQ improved significantly for the hospital group, while in the home exercise group changes were not significant (p=0.01 and 0.49, respectively).

**Correlations between parameters for the whole study group**

A Spearman correlation analysis was performed

to assess the relationship between the clinical parameters and changes in study parameters after the rehabilitation program. Younger patients showed a better gain in FEV1 (r=-0.35, p<0.05) and 6MWT (r=-0.39, p<0.01). Gains in 6MWT correlated significantly with the gains in peak VO2 (r=0.54\*\*, p<0.01). Those patients with longer duration of HF showed a poorer response in the FEV1 (r=0.19, p<0.05) and 6MWT (r=-0.25, p<0.01) gains. We did not find among quality-of-life scores and the clinical parameters. Correlation analyses are presented in Table-3.

**Table-1.** Comparison of patient characteristics of hospital and home groups.

	Hospital group (n=20)	Home group (n=22)	p
Age, year Mean ± SD Median (min-max)	48.9 ± 13.3 52.5 (22-66)	51.9 ± 12.1 55 (20-66)	0.33
Gender, n (%) Female Male	3 (7.1) 17 (40.4)	4 (9.5) 18 (42.8)	0.78
Marital Status, n (%) Married Single Widowed	17 (40.4) 3 (7.1) 0 (0)	20 (47.6) 1 (2.3) 1 (2.3)	0.34
Educational, n (%) Elementary Middle School Higher	7 (16.6) 9 (21.4) 4 (9.5)	12 (28.5) 5 (11.9) 5 (11.9)	0.28
Time with heart failure, year Mean ± SD Median (min-max)	5.9 ± 3.3 5 (2-14)	6.5 ± 4.2 5.5 (2-16)	0.72
Time with LVAD, year Mean ± SD Median (min-max)	1.5 ± 0.7 1.5 (0.5-3)	1.5 ± 0.8 1.6 (0.5-3)	0.94
LVAD type Heartmate II Heartware	5 (11.9) 15 (35.7)	3 (7.1) 19 (45.2)	0.35
NYHA class, n (%) Class 1 Class 2 Class 3 Class 4	0 (0) 18 (42.8) 2 (4.7) 0 (0)	1 (2.3) 17 (40.4) 4 (9.5) 0 (0)	0.72
BMI, kg/m <sup>2</sup> Mean ± SD Median (min-max)	26.5 ± 4.8 26.6 (17.3-35.2)	27.8 ± 5.5 27.5 (19-39)	0.51
Obese, n (%)	5 (11.9)	8 (19.0)	0.42
Smoking status (%) Smoking Non smoking Ex-smoker	1 (2.3) 7 (16.6) 12 (28.5)	0 (0) 4 (9.5) 18 (42.8)	0.23
Smoking, pack-year (mean ± SD)	34.0 ± 21.6	35.11 ± 28.3	0.84
Cause of heart failure, n (%) Dilated cardiomyopathy Ischemia Hypertension Other	6 (14.2) 11 (26.1) 3 (7.1) 0 (0)	4 (9.5) 14 (33.3) 2 (4.5) 2 (4.5)	0.41

Chi-square test. SD: Standard deviation, BMI: Body mass index, LVAD: Left ventricle assist device, Obese: BMI≥30 kg/m<sup>2</sup> \* p<0.05 \*\* p<0.01

**Table-2.** Changes in parameters after 8 weeks (Median (min-max)).

	Hospital group		p <sup>1</sup> =	Home group		p <sup>1</sup> =	p <sup>2</sup> =
	Week 0	Week 8		Week 0	Week 8		
Peak VO <sub>2</sub> , ml/kg/dk	9.7(5.9-14.3)	11.7(8.3-15.1)	0.00**	10.8 (6.0-18.7)	10.3 (6.1-15.7)	0.92	0.02*
6 Minute walk test (m)	305 (120-450)	405(210-500)	0.00**	345 (120-480)	360 (240-520)	0.06	0.02*
FEV1 (ml)	2090(1330-4460)	2170(1330-4450)	0.57	2025(750-3190)	2080 (710-2170)	0.79	0.76
FVC (ml)	2560(1960-5460)	2675(1800-5470)	0.13	2780(830-3990)	2915(820-4090)	0.21	0.99
FEV1/FVC (%)	80.1 (53-93)	77.9(52.4-91.9)	0.92	73.6 (60-97.7)	73.9 (65.7-90.5)	0.60	0.71
VC (ml)	2250(1340-5700)	2180(1420-5520)	0.39	2550(970-4310)	2365(930-4470)	0.28	0.15
MLHFQ	33.5 (11-95)	28.5(7-91)	0.01*	30.5 (12-74)	30(11-80)	0.49	0.00**
State-trait anxiety index							
State score	35 (20-50)	32.5(22-48)	0.06*	37.5(22-48)	39(20-50)	0.26	0.03*
Trait score	39 (25-52)	34(26-55)	0.02*	39.5(21-53)	42(22-50)	0.76	0.14
Beck depression index	7 (0-31)	6 (0-34)	0.17	17 (0-35)	17.5(0-37)	0.90	0.33
SF-36							
Physical summary	36.6 (25.2-54.6)	33.5(26.1-52.4)	0.88	32.7(20.9-51.6)	50(20-80)	0.26	0.9
Mental summary	46.7 (35.1-58.7)	47(36.1-59.3)	0.31	41.8(24.6-52.9)	45(30-67)	0.10	0.3
Physical functioning	50 (10-80)	47.5(15-88)	0.84	45 (25-70)	43.5(5-90)	0.17	0.1
Physical role	25 (0-100)	25(0-100)	0.69	0 (0-100)	23.5(0-100)	0.15	0.7
Pain	74 (41-100)	84(51-100)	0.27	62 (12-80)	72(32-100)	0.01*	0.4
General Health	37 (15-82)	33.5(20-80)	0.74	25 (10-87)	30(20-67)	0.09	0.4
Vitality	52.5 (30-85)	50(35-85)	0.94	50 (20-75)	50(30-80)	0.16	0.4
Social functioning	62.5 (38-100)	52.5(36-100)	0.54	50 (13-100)	50(37-100)	0.18	0.1
Emotional well being	66.7 (0-100)	66.7(33-100)	0.64	33.3 (0-100)	33.3(0-100)	0.81	0.5
Mental health	60 (44-80)	63(40-84)	0.29	50 (20-80)	56 (24-87)	0.27	0.8

p1 In-group comparison Wilcoxon test. p2: Intergroup comparison of changes Mann Whitney U test \* p<0.05 \*\* p<0.01

**Table-3.** Correlation analyses between parameters.

	Age (rS)	Body Mass Index (rS)	Time with HF (rS)	Time with LVAD (rS)	Change in peak VO <sub>2</sub> (rS)
Change in peak VO <sub>2</sub>	0.20	0.007	-0.13	0.01	-
Change in 6-minute walk test	-0.39**	0.09	-0.25**	0.14	0.54**
Change in FEV1	-0.35*	-0.11	-0.19*	0.07	0.14*
Change in FVC	-0.14	-0.19	-0.14	-0.03	0.31
Change in FEV1/FVC	-0.30	0.01	-0.30	0.06	0.09
Change in VC	-0.10	0.18	-0.29	0.20	0.03
MLHFQ	0.13	-0.19	-0.01	-0.08	0.25
Changes in STAI					
State score	-0.08	-0.06	-0.11	-0.008	0.51
Trait score	-0.04	-0.16	-0.18	0.19	-0.21
BDI	-0.17	-0.04	-0.16	-0.005	-0.03
SF-36					
Physical summary	0.08	-0.14	-0.26	-0.28	0.10
Mental summary	-0.22	-0.01	-0.06	-0.07	0.06
Physical functioning	-0.07	-0.19	-0.04	-0.26	0.07
Physical role functioning	-0.01	-0.22	-0.11	-0.23	0.36
Pain	0.00	-0.15	-0.05	-0.28	-0.13
General Health	0.19	0.05	0.13	0.02	0.16
Vitality	0.23	-0.02	0.04	0.11	0.24
Social functioning	0.00	-0.15	0.04	-0.11	0.09
Emotional well being	-0.22	-0.01	-0.21	-0.16	-0.01
Mental health	-0.12	-0.02	0.19	0.20	0.04

Spearman correlation analysis rS: Spearman correlation coefficient \* p<0.05

\*\*p<0.01 MLHFQ: Minnesota living with heart failure questionnaire, BDI: Beck depression inventory



## DISCUSSION

The goal of cardiac rehabilitation is to improve the functional and psychosocial status of patients. Additionally, increasing myocardial perfusion, performance and slowing disease progression are among other goals (20). While LVAD implantation is a common procedure among patients with heart failure, studies evaluating efficacy of cardiac rehabilitation in such patients are scarce and small. Some of these studies were conducted in order to assess the safety and feasibility of cardiac rehabilitation in patients with LVADs. In most of these studies, patients with LVAD, heart transplantation, heart failure, and coronary artery disease were recruited in the same cohort.

There are few studies evaluating the efficacy of cardiac rehabilitation programs in LVAD patients. Marko et al. (21) investigated the efficacy of cardiac rehabilitation in 41 patients in a retrospective study. Alsara et al. (7) assessed the results of an early rehabilitation program in 94 patients with LVAD retrospectively. Chu et al. (22) also conducted a retrospective study for cardiac rehabilitation in 58 patients with LVAD. Prospective studies in this field are mainly limited in patient numbers, ranging from 14 to 26 (23,24). Our trial is one of those with the highest number of patients among these studies.

One differing side of our study is patient recruitment time after LVAD implantation (min=6 months, max=36 months), which refers to chronic stage unlike most studies. Most of the previous studies recruited patients in earlier stages after the operation. It is known that functional improvement after LVAD implantation continues for the first 12 weeks (7). Moreover, even without cardiac rehabilitation programs, functional improvement was reported in patients with LVADs in the first 3 months (25). Some of the reported benefits of cardiac rehabilitation in the early stages after LVAD operation could be attributed to physiological recovery. The earliest recruited patient in our study was 6 months post-operation, which makes it easier to attribute observed beneficial effects to cardiac rehabilitation and shows that functional improvement is possible even in chronic stage.

There is no consensus about the optimum intensity, duration, or frequency of cardiac rehabilitation. While Marko et al. (21) used a 21-day long hospital-based exercise program that

consisted of strengthening and aerobic exercises, Hayes et al. (23) preferred 8 weeks and Kerrigan et al. (24) preferred a 6-week approach. Since these approaches were found safe and resulted in functional improvement in those studies, we adapted an 8 week long approach with 3 days a week sessions, similar to the one which was found safe and efficient in heart failure, transplantation and LVAD patients in one of the studies we conducted (9).

The patients were divided into two groups, home, and hospital exercise groups. While we observed improvements in functional parameters in the hospital group, we could not observe the same effect in the home exercise group. In 2 Cochrane reviews comparing the effectiveness of home and hospital-based rehabilitation programs, home exercises were found as effective as hospital exercises (6,26). 17 studies that were included in one of the reviews possessed some differences compared to our study. Most of the included studies mainly included NYHA stage 1 patients who were asymptomatic, and only 5 studies also included NYHA stage 2 and 3 patients. Most of our patients were stage 2 (83.2%), with fewer stage 3 (14.2%) and only one stage 1 patient (2.3%). With lower functional status, compliance to exercise programs might be worse. Moreover, the said review consisted solely of patients with heart failure, and included no LVAD implanted patients, and subjects' adherence to exercise was assessed with telephone or postal service. While we didn't use such methods to check and strengthen adherence, we used an adherence form to assess the days subjects completed the exercises.

In the study conducted by Cowie et al. (27), adherence to exercise between hospital and home exercise groups was similar, resulting in improved functional outcomes in both groups. The reason for not achieving a significant increase in pVO<sub>2</sub> and other parameters in the home exercise group in our study may be attributed to lower compliance to the exercise program.

Although there is no particular study comparing adherence to exercise and improvement in outcome measures in patients with implanted LVADs, it has been previously shown in other disease and subject groups that better adherence to exercise results in more favorable outcomes (26–29).

Previous studies have shown that quality of life increases after LVAD implantation due to alleviation of symptoms. Jakovlevic et al. (25) reported that LVAD patients showed improvement in quality of life after the implantation in the first three months, and no increase beyond three months. Similarly, Kato et al. (30) stated that they detected improvement for first three months in quality of life in 33 patients with LVAD. We could not show any significant change in SF-36 scales in either group, except for improvement of pain subscale in the home exercise group. Yet, there was significant improvement in MLHFQ in the hospital group when compared to home exercise. The discrepancy between MLHFQ and SF-36 can be explained with SF-36's being a generic quality of life questionnaire, whereas MLHFQ being a questionnaire developed specifically for heart failure patients. Specific inventories such as MLHFQ might be more sensitive to changes in quality of life in cardiac patients.

Studies in LVAD-implanted patients show a depression prevalence of 51% (31). Cardiac rehabilitation is known to have beneficial effects on depressive symptoms, and our study reveals similar results. BDI for the hospital exercise group improved significantly more than the home group ( $p < 0.05$ ). Moreover, both state anxiety and trait anxiety sub-scores of STAI in hospital exercise group improved significantly, while home control group had no significant improvement in either BDI or STAI sub-scores (24). These findings can be explained with differences in adherence to exercise as well as improvement in functional capacity. A negative correlation was found between peak VO<sub>2</sub> and depression in a previous study (32). Our correlation analyses did not show a significant correlation between these outcome measures.

Hospital exercise programs do not only guarantee better adherence, but they also allow patients to socialize and meet people in similar conditions to theirs, thus providing a form of psychosocial support. This may be caused by the effects of a group setting in contrast to the individual exercise sessions in the home group, as have been reported in other disease groups (32, 33).

### **Limitations and strengths of study:**

As mentioned above, instead of a control group without intervention, a home exercise group was formed, due to ethical issues and the necessity of cardiac rehabilitation for all patients. Adherence of patients in the home exercise group to exercise was monitored by self-report forms included in exercise brochures. When we consider that compliance to exercise is reported to be lower in home-based exercise interventions, it would be more effective to monitor patients' adherence to the exercise program with more interactive methods such as telephone calls or teleconference. Due to the limited timeframe of our study, patients' outcomes were monitored at 8 weeks, immediately after the end of study, so this study does not give us more insight about the long-term effects of cardiac rehabilitation.

### **CONCLUSION**

LVAD is being increasingly used in patients with heart failure, and safety and efficacy of cardiac rehabilitation in this patient group have previously been shown. We found that a cardiac rehabilitation program resulted in improvements in VO<sub>2</sub> max, 6MWT, MLHFQ, and STAI scores in patients with LVAD implantations. Among these measures, VO<sub>2</sub> max, 6MWT, MLHFQ and STAI scores improved significantly more in the hospital exercise group. Patients with a shorter duration of heart failure showed better outcomes in pulmonary function tests and 6MWT in correlation analyses. Most of previous studies reporting similar results in home and hospital-based exercise programs were found to include NYHA stage 1 patients with better baseline functional status. We observed that patients in our home exercise group had worse adherence to the exercise program. Since studies involving patients with LVADs are few and utilize different outcome measures, comparison is not easy. More studies assessing the results of different exercise protocols with longer-term follow-ups are necessary to decide on the best rehabilitation program in this group of patients.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

## References

1. Cleland JGF, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur. J. Heart Fail.* 1999; 1:229-41.
2. Ketchum ES, Levy WC. Establishing Prognosis in Heart Failure: A Multimarker Approach. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011 Sep 1;54(2):86–96.
3. Adebayo SO, Olunuga TO, Durodola A, Ogah OS. Quality of life in heart failure: A review. *Niger J Cardiol.* 2017 Jun;14(1):1-7.
4. Mpe MT, Klug EQ, Silwa KS, Hitzeroth J, Smith DA. Heart Failure Society of South Africa (HeFSSA) perspective on the European Society of Cardiology (ESC) 2012 chronic heart failure guideline. *S. Afr. Med. J.* 2013;103:660-7.
5. Adams EE, Wrightson ML. Quality of life with an LVAD: A misunderstood concept. *Heart Lung.* 2018 May 1;47(3):177–83
6. Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Mar;19(3):180–94.
7. Alsara O, Reeves RK, Pyfferoen MD, et al. Inpatient Rehabilitation Outcomes for Patients Receiving Left Ventricular Assist Device. *Am. J. Phys. Med.* 2014;93:860-8.
8. Nguyen E, Stein J. Functional Outcomes of Adults with Left Ventricular Assist Devices Receiving Inpatient Rehabilitation. *PM&R.* 2013;5:99-103.
9. Karapolat H, Engin C, Eroglu M, et al. Efficacy of the Cardiac Rehabilitation Program in Patients with End-Stage Heart Failure, Heart Transplant Patients, and Left Ventricular Assist Device Recipients. *Transplant. Proc.* 2013;45:3381-5.
10. Rector T. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: Content, reliability, and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart failure.* 1987;3:198-209.
11. Uzunhasanoglu N. TF. Minnesota Kalp Yetmezliği ile Yasam Anketi (MKYYA) Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirliği. 16 Ulusal Halk Sağlığı Kongresi. Antalya, Türkiye. 2013.
12. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am. Heart J.* 1992;124:1017-25.
13. Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961;4:561.
14. Şahin N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1989;23:3-13.
15. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). *Medical Care.* 1992;30:473-83.
16. Kocuyigit H, Aydemir O, Olmez N, Memis A. Reliability and validity of the Turkish version of Short-Form-36 (SF-36). *Turkish J Drugs Therap.* 1999;12:102-6.
17. Spielberger CD, Edwards CD, Montouri J, Lushene R. State-Trait Anxiety Inventory for Children. *PsycTESTS Dataset: American Psychological Association (APA);* 1973.
18. Oner N. Le Comte A. Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El kitabı. Oner N. Le Comte A. (Ed) 2nd ed. Bogazici Universitesi Yayinlari. Istanbul, Turkey. 1985. 20-6
19. Ferguson B. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. *J Can Chiropr Assoc.* Sep;58(3):328
20. El Demerdash S, Khorshid H, Salah I, Abdel-Rahman MA, Salem AM. Cardiac rehabilitation improves the ischemic burden in patients with ischemic heart disease who are not suitable for revascularization. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16:280-3.
21. Marko C, Danzinger G, Käferbäck M, et al. Safety and efficacy of cardiac rehabilitation for patients with continuous flow left ventricular assist devices. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;22:1378-84.
22. Chu SK, McCormick Z, Hwang S, Sliwa JA, Rydberg L. Outcomes of Acute Inpatient Rehabilitation of Patients With Left Ventricular Assist Devices. *PM&R.* 2014;6:1008-12.

23. Hayes K, Leet AS, Bradley SJ, Holland AE. Effects of exercise training on exercise capacity and quality of life in patients with a left ventricular assist device: A preliminary randomized controlled trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2012;31:729-34.
24. Kerrigan DJ, Williams CT, Ehrman JK, et al. Cardiac Rehabilitation Improves Functional Capacity and Patient-Reported Health Status in Patients With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *JACC: Heart Fail.* 2014;2:653-9.
25. Jakovljevic DG, McDiarmid A, Hallsworth K, et al. Effect of Left Ventricular Assist Device Implantation and Heart Transplantation on Habitual Physical Activity and Quality of Life. *Am. J. Cardiol.* 2014;114:88-93.
26. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, Cowie A, Zawada A, Taylor RS. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 30;6(6):CD007130
27. Cowie A, Thow MK, Granat MH, Mitchell SL. Effects of home versus hospital-based exercise training in chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2012;158:296-8.
28. Beinart NA, Goodchild CE, Weinman JA, Ayis S, Godfrey EL. Individual and intervention-related factors associated with adherence to home exercise in chronic low back pain: a systematic review. *J. Spine.* 2013;13:1940-50.
29. Arena R, Cahalin LP, Borghi-Silva A, Myers J. The effect of exercise training on the pulmonary arterial system in patients with pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57:480-8.
30. Kato NP, Okada I, Imamura T, et al. Quality of Life and Influential Factors in Patients Implanted With a Left Ventricular Assist Device. *Circ. J.* 2015;79:2186-92.
31. Opasich C, Cobelli F, Assandri J, et al. Is old age a contraindication to cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction? *Eur. Heart J.* 1984;5:105-7.
32. Kanamori S, Takamiya T, Inoue S, Kai Y, Kawachi I, Kondo K. Exercising alone versus with others and associations with subjective health status in older Japanese: The JAGES Cohort Study. *Sci Rep.* 2016 Dec 15;6: 39151
33. Komatsu H, Yagasaki K, Saito Y, Oguma Y. Regular group exercise contributes to balanced health in older adults in Japan: a qualitative study. *BMC Geriatr.* 2017 Aug 22;17(1):190.

## The effect of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice root) extracts on inhibition of 3Cl<sup>pro</sup>

### *Glycyrrhiza glabra* (meyan kökü) Ekstraktlarının 3Cl<sup>pro</sup> üzerine inhibisyon etkisi

Erhan Canbay<sup>ID</sup> Meltem Kocamanoglu<sup>ID</sup> Cemrehan Fedacı<sup>ID</sup> Oznur Copur<sup>ID</sup>

Murat Unlu<sup>ID</sup> Yasemin Akcay<sup>ID</sup> Eser Yıldırım Sozmen<sup>ID</sup>

Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** SARS-CoV-2 virus causes COVID-19, a disease characterised by high mortality rates and severe symptoms such as acute respiratory failure. Specific natural compounds with flavonoid structures have been shown to inhibit 3-chymotrypsin-like protease (3-CLpro), which is crucial for the replication of SARS-CoV-2. Flavonoids interact with the active site of the enzyme, leading to inhibition. The aim of this study was to determine the inhibitory concentrations of flavonoid molecules on 3-CLpro and to obtain the most effective licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) extracts rich in these molecules.

**Materials and Methods:** For the extraction of active compounds, 5 different methods were used: ethanol soaking, soaking in water, boiling in water, microwave assisted extraction and ultrasonic assisted extraction. The concentrations of active compounds were determined by LC-MS/MS method. Antioxidant, anti-inflammatory and 3 Clpro inhibition capacities of the extracts were determined by colourimetric methods.

**Results:** Especially ethanol extracts of liquorice root showed the highest TEAC, FRAP and DPPH levels when evaluated in terms of antioxidant parameters. The strongest 3-CLpro enzyme inhibitory effects were observed in liquorice root extracts obtained by soaking at 80 °C for 6 h, ultrasound assisted soaking for 20 min, soaking in water at 40 °C for 24 h, soaking in 60% ethanol and soaking in 80% ethanol. It was determined that liquorice showed an inhibitory effect on 3-CLpro.

**Conclusion:** In our study, well-studied bioactive compounds, such as glycyrrhizin and glycyrrhetic acid, as well as the less common phenolic acid and flavonoid content in liquorice were examined. Among the compounds analysed in liquorice, apigenin, pelargonin, cyanidin, maleic acid, ethyl ferulate and chlorogenic acid were the most abundant. Ethanol extracts of liquorice showed higher concentrations of phenolic and flavonoid compounds associated with increased antioxidant and anti-inflammatory activities.

**Keywords:** Sars-CoV-2, *Glycyrrhiza glabra* (licorice), 3-CLpro, extraction.

#### ÖZ

**Amaç:** SARS-CoV-2 virüsü, yüksek ölüm oranları ve akut solunum yetmezliği gibi ciddi semptomlarla karakterize bir hastalık olan COVID-19'a neden olmaktadır. Flavonoid yapıya sahip spesifik doğal bileşiklerin, Sars-CoV-2'nin replikasyonu için çok önemli olan 3-kimotripsin benzeri proteazı (3-CLpro) inhibe edebildiği gösterilmiştir. Flavonoidler enzimin aktif bölgesi ile etkileşime girerek inhibisyona yol açar. Bu çalışmanın amacı, flavonoid moleküllerinin 3-CLpro üzerindeki inhibitör konsantrasyonlarını belirlemek ve bu moleküller açısından zengin olan meyan kökü (*Glycyrrhiza Glabra* L.) ekstraktlarının en etkili olanlarını elde etmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Aktif bileşiklerin ekstraksiyonu için etanolde bekletme, suda bekletme, suda kaynatma mikrodalga yardımıyla ekstraksiyon ve ultrasonik yardımcı ekstraksiyon yöntemi olmak üzere 5 çeşit yöntem kullanılmıştır. Aktif bileşiklerin konsantrasyonları ile LC-MS/MS yöntemiyle belirlenmiştir. Ekstraktların antioksidan antiinflamatuvar ve 3 Clpro inhibisyon kapasiteleri kolorimetrik yöntemlerle belirlenmiştir.

Corresponding author: Erhan Canbay  
Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine,  
Ege University, Izmir, Türkiye  
E-mail: [erhancanbay87@gmail.com](mailto:erhancanbay87@gmail.com)  
Application date: 14.09.2023 Accepted: 29.12.2023

**Bulgular:** Özellikle meyan kökünün etanol özütleri antioksidan parametreler açısından değerlendirildiğinde en yüksek TEAC, FRAP ve DPPH seviyelerini göstermiştir. En güçlü 3-CLpro enzim inhibitör etkileri, 80 °C'de 6 saat bekletme, 20 dakika ultrason destekli bekletme, 40 °C'de 24 saat suda bekletme, %60 etanolde bekletme ve %80 etanolde bekletme yoluyla elde edilen meyan kökü ekstraktlarında gözlenmiştir. Meyan kökünün 3-CLpro üzerinde inhibitör bir etki gösterdiği belirlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda, glisirizin ve glisiretinik asit gibi iyi çalışılmış biyoaktif bileşiklerin yanı sıra meyan kökündeki daha az yaygın fenolik asit ve flavonoid içeriği de incelenmiştir. Meyan kökünde analiz edilen bileşikler arasında apigenin, pelargonin, siyanidin, maleik asit, etil ferulat ve klorojenik asit en bol bulunanlarıydı. Meyan kökünün etanol ekstreleri, artan antioksidan ve anti-enflamatuar aktivitelerle ilişkili olarak daha yüksek konsantrasyonlarda fenolik ve flavonoid bileşikler göstermiştir

**Anahtar Sözcükler:** Sars-CoV-2 Glycyrrhiza glabra (meyan kökü ); 3-CLpro, ekstraksiyon.

## INTRODUCTION

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease that emerged in the final days of 2019 and has become a global problem worldwide (1). Typically, it spreads through close, unprotected contact with infected individuals, often via virus-laden droplets and aerosols (2). The symptoms of the disease (such as fever, cough, shortness of breath, and pneumonia) are nonspecific and often resemble those of other upper respiratory tract infections (3). Additional symptoms include headache, fatigue, loss of smell, sore throat, increased phlegm production, runny nose, loss of appetite, and diarrhea. An infected person can develop mild to severe symptoms within 5-6 days of the incubation period. Numerous studies have shown that the mortality rate increases with age and is associated with underlying conditions, such as diabetes, hypertension, and cancer (3, 4).

The chymotrypsin-like protease (3-CLpro), which is the main protease of coronaviruses, cleaves polypeptides, including RNA-dependent RNA polymerase, helicase, ribonucleases, and other polypeptides involved in viral replication from two types of polyproteins (pp1a and pp1ab) that are crucial for viral replication (5). The replication and maturation of SARS-CoV-2 depend on the cleavage of these large polyprotein structures (3). In addition, 3-CLpro is unique to coronaviruses. Due to these important characteristics, 3CLpro has become a major drug target.

Plants have been used for the treatment of various diseases since ancient times because of their attributes of being cost-effectiveness, safety, and low toxicity, particularly in the context of infectious diseases (2, 6). Phytochemicals are important compounds in the discovery of drugs against various human diseases (7, 8). Recent research has revealed the potential of polyphenols and alkaloids to combat COVID-19 (9). Polyphenols, flavonoids, alkaloids, and other

phytochemicals are abundant in plants and commonly found in the human diet. Many plant-derived products and their constituents have demonstrated significant inhibitory activities against viral infections in humans (10–12). During the SARS-CoV outbreak in 2020, treatment methods for SARS-CoV infection were explored using both traditional and modern medicine (13). Upon confirmation of clinical data, the World Health Organization (WHO) announced that the conscious use of traditional medicine, compared to modern medicine, could help reduce the mortality rate (14). In this context, studies investigating the impact of plant products on the inhibition of 3CLpro have gained significance.

*Glycyrrhiza glabra*, commonly known as licorice root, has been one of the most widely used medicinal plants since ancient times. Over 30 species of this plant are distributed worldwide, particularly in the Mediterranean region of Asia (15). This plant is utilized for traditional therapeutic purposes, such as treating painful swellings and coughs, and preventing the common cold. *G. glabra* and its bioactive phytochemicals contain properties like being anti-edematous, expectorant, anti-ulcer, anti-inflammatory, and anti-cancer (2, 16). Its widespread use in traditional medicine and scientifically proven research has turned licorice and its bioactive compounds into preferred agents for further exploration of their potential multiple health benefits (17–19).

The aim of this study was to determine the phenolic content of extracts from *Glycyrrhiza glabra*, a plant known for its high levels of phenolic acids and flavonoids. This study also sought to investigate the in vitro antioxidant effects of these compounds and their inhibitory effects on the 3CLpro enzyme. Furthermore, this study aimed to determine the potential role of these compounds in the treatment of SARS-CoV-2.

## MATERIALS and METHODS

### Chemicals

The *Glycyrrhiza glabra* plants used in this study were obtained from Dr. Henri (Izmir). The 3-CL Protease Enzyme Inhibition Kit was obtained from Bioscience (USA). All remaining chemicals and solvents were purchased from Sigma-Aldrich Co. (USA). The working principle of the 3-CLpro enzyme kit is as follows: The Unlabeled 3CL Protease Assay Kit is specifically crafted for the evaluation of 3CL Protease activity in screening and profiling applications. This assay offers a homogeneous format, eliminating the need for time-consuming washing steps. Conveniently packaged in a 96-well format, the kit includes purified untagged 3CL Protease (BPS Bioscience #100823), a fluorogenic substrate, and 3CL Protease assay buffer to facilitate 100 enzyme reactions. Additionally, the kit provides 3CL inhibitor GC376 as a control for comprehensive experimentation.

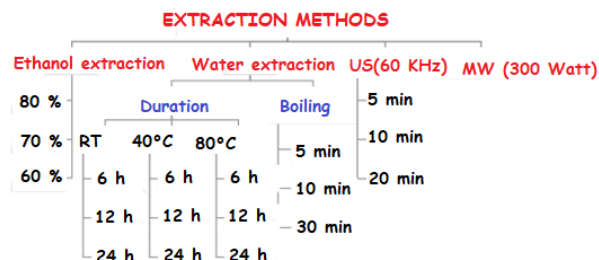
### Extraction Methods

Five different methods have been used to extract active compounds to obtain various phenolic compounds (20, 21). *G. glabra* was prepared by subjecting 1 g of the plant sample to the extraction process at a ratio of 1 g to 10 mL.

- Ethanol Extraction:** Three different ethanol concentrations (60%, 70%, and 80%) were used, and plant samples were extracted in the dark at room temperature for 20 h.
- Water Extraction:** Extraction was performed at three different temperatures (room temperature, 40 °C, and 80 °C) and three different time durations (6, 12, and 24 h).
- Boiling:** Extraction was conducted in water at 100 °C for three different durations (5, 10, and 30 min).
- Microwave-assisted extraction:** Using water as the solvent, extraction was carried out in a microwave at 300 Watts for 15 s.
- Ultrasonication-Assisted Extraction Method:** Using water as the solvent,

ultrasonication at a fixed frequency of 60 KHz was applied for three different durations (5, 10, and 20 min).

After each extraction, the extracts were dried and stored. On the day of use, the solution was dissolved in 10 mL water. A total of 19 samples were obtained using these methods and Scheme-1 summarizes the extraction techniques.



**Scheme-1.** Summary of extraction methods.

### Determination of Active Ingredients and Concentrations in Plant Extracts

The determination of the concentration of active compounds in plant extracts was carried out using a Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry (LC-MS/MS) instrument in the EÜTF (Eskisehir Technical University Faculty) Medical Biochemistry Research Laboratory, employing methods previously used by us (22). The ultra-performance liquid chromatography (UPLC) and Mass Spectrometry (MS) conditions used in LC-MS/MS are provided in Table-1.

The concentrations of the flavonoid compounds teaflavin 3,3'-digallate, Teaflavin-3'-gallate, (-)-epigallocatechin gallate, (+)-catechin hydrate, (-)-epicatechin, (-)-epicatechin gallate, (-)-gallocatechin, (-)-gallocatechin gallate, (-)-Epigallocatechin, Amentoflavone, Quercetin, Apigenin, Genistein, and Kaempferol were determined and used as standards in the concentration measurements conducted using LC-MS/MS.

**Table-1.** UPLC and MS conditions of the LC-MS/MS method.

UPLC Conditions		MS Conditions	
<b>System</b>	Acquity UPLC I Class	<b>System</b>	Xevo TQD
<b>Column</b>	Acquity UPLC BEH C18, 2.1mm x50mm, 1.7 µm	<b>Ionization mode</b>	ES (+) ES (-)
<b>Column Temperature</b>	45 °C	<b>Capillary voltage</b>	3.75 kV 2.52 kV
<b>Injection volume</b>	5 µl	<b>Desolvation temperature</b>	400 °C 400 °C
<b>Flow rate</b>	0.3 mL/min	<b>Cone gas flow</b>	50 L/hr 0 L/hr
<b>Mobile phase A</b>	0.1% Formic acid in methanol	<b>Desolvation gas flow</b>	900 L/hr 900 L/hr
<b>Mobile phase B</b>	0.1% Formic acid in water		
<b>Stop time</b>	5 min		
<b>Gradient</b>	0-2 min A 100%; 2-2.1 min A 5%; 2.1-4 min A 100%; 4-5 min A 0%		

### **Determination of the Inhibitory Effect of Plant Extracts**

A commercially available kit was used for this procedure. Kinetic and inhibitory measurements were performed using a fluorescent plate reader. In the case of the reaction catalyzed by protease, a method based on the increase in fluorescence emission as the substrate increased was used, and the results were monitored at 538 nm emission with a 355 nm excitation wavelength. The relative fluorescent units (RFUs) were measured and recorded using a Thermo Fluoroskan Ascent FL device.

### **Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC)**

The Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay was performed according to the protocol reported by Taviano et al. in 2017. In this method, 2, 2'-azinobis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) and potassium persulfate were diluted to final concentrations of 7 mmol/L and 4.95 mmol/L, respectively, forming a reactive phosphate buffer. Then, 190 µL of this mixture was mixed with 10 µL of plant extract. The antioxidant potential of the extract was determined by measuring the decrease in the blue-green color at 734 nm against a blank. Trolox was used as the standard for comparison and the results were expressed as Trolox equivalents (23).

### **Total Antioxidant (TAO)**

0.1 mM DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazine) solution (190 µL) was mixed rapidly and thoroughly with 10 µL plant extract. The decrease in absorbance was recorded at 550 nm against a blank over a 20-minute period at 5-minute intervals using a microplate reader. Trolox was used as the standard for comparison in this assay.

### **Ferric Reducing Antioxidant Potential (FRAP)**

In this process, the reaction mixture is prepared by mixing acetic acid buffer solution (10 mM, pH=3.6), TPTZ (2,4,6-tripyridyl-s-triazine) (10 mM), and FeCl<sub>3</sub> (20 mM) solutions in volume ratios of 10:1:1. Subsequently, 10 µL of extract is mixed with 190 µL of this mixture. The mixture was then incubated at room temperature for 30 min, and the results were expressed as gallic acid equivalents at 620 nm using a microplate reader (24).

### **Hyaluronidase inhibition method**

Hyaluronidase (HYA) inhibition was determined using the method described by Bralley et al.

(2008). A mixture of sodium phosphate (0.2 M), sodium formate (0.1 M), and bovine serum albumin (BSA; 2 mg/10 mL) was prepared and adjusted to a pH between 6.8 and 7.2. The reaction mixture contained 20 µL the licorice root extract, 50 µL phosphate buffer, 20 µL HYA (750 units/mL, Type IV-S: bovine testis), and 50 µL Hyaluronic Acid (10 mg/mL). The mixture was then incubated at 37 °C for 30 min. A control mixture without enzymes was prepared for each extract. After incubation period, 0.1 mL of 0.8 M alkali borate was added to stop the reaction. The mixture was then placed in a water bath at 100 °C for 5 min, followed by addition of p-dimethylaminobenzaldehyde (0.5 mL). The absorbance was measured at 580 nm using water as the control. (25).

### **Xanthine/ Xanthine oxidase Inhibition**

The study reported by Kong et al. (2000) adopted the xanthine/xanthine oxidase method (26). Xanthine was prepared by dissolving it in 0.05 M NaOH. After adding licorice extract and 80 µL of 500 µM WST-1 solution (including control samples without enzymes and extracts), the mixture was incubated at 37 °C for 15 min. Then, 0.05 U/mL of xanthine oxidase was added, and measurements were carried out at 450 nm.

### **Statistical Analysis and Evaluation of Results**

The enzyme inhibition percentages were determined using the values obtained from samples without inhibitors (control samples) and samples containing the standard inhibitor. Enzyme activity was calculated as the change in Relative Fluorescent Units (RFUs) per minute. For multiple group comparisons, Analysis of Variance (ANOVA) was used. Correlation analysis was performed using Pearson's correlation test. Since no direct studies involving humans or animals were conducted, no ethical approval decision was required.

## **RESULTS**

The table below shows the phenolic compound quantities in the licorice root extracts. In general, among all licorice root extracts, the phenolic compounds found at the highest concentrations were apigenin, pelargonin, cyanidin, maleic acid, ethyl ferulate, and chlorogenic acid. When looking at these compounds and enzyme inhibitions, it can be observed that ethanol extracts generally had higher phenolic acid and flavonoid contents compared to water extracts (Table-2 and Figure-1).



The extracts that exhibited the highest 3-CLpro enzyme inhibition, anti-inflammatory, and antioxidant activity levels based on the extraction method are listed in Table-2. Figure-1 shows a comparison of the concentrations of the most abundant phenolic compounds according to the extraction method. Thus, when evaluating the phenolic content, we observed that the phenolic content of licorice root extracts was in the following order, from highest to lowest: 70% EtOH > 80% EtOH > 60% EtOH.

Table-2 displays the % inhibition-HYA, % inhibition-XO, FRAP, TEAC, DPPH, and phenolic compound concentrations according to the licorice root extraction method. There was no significant difference among the groups with respect to % 3CLpro inhibition. In terms of antioxidant parameters, there was a significant difference in% HYA inhibition among the groups. There were significant differences between the groups in compounds other than delphinidin, vanillic acid, and catechin.

**Table-2.** Phenolic content, % inhibition for 3CI-pro, Hyaluronidase, and Xanthine Oxidase, FRAP, TEAC, and DPPH results obtained from the extraction methods (W: Water, RT: Room Temperature, US: Ultrasound, EtOH: Ethanol, MW: Microwave, BOI: Boiling)

Compound (ng/mL)	W-RT	W-40	W-80	BOI	EtOH	US	MW
Inhibition %	71.67	74.10	82.53	73.17	85.57	78.10	85.60
HYA % inh (p=0.032*)	<b>61.613</b>	<b>35.869</b>	<b>95.399</b>	<b>101.221</b>	<b>103.099</b>	<b>106.667</b>	<b>96.056</b>
Xanthinoxidase %	0.000	18.143	28.095	22.762	0.000	0.000	0.000
FRAP	2.275	1.948	1.817	1.098	2.732	3.268	2.510
TEAC	13.666	13.828	13.852	16.203	17.046	15.228	16.798
DPPH (p=0.049*)	<b>74.286</b>	<b>57.143</b>	<b>84.762</b>	<b>100.000</b>	<b>100.000</b>	<b>44.762</b>	<b>60.000</b>
Caffeic acid (p=0.004*)	<b>13.634</b>	<b>40.486</b>	<b>21.932</b>	<b>19.985</b>	<b>81.330</b>	<b>49.371</b>	<b>53.939</b>
Ferulic acid (p=0.016*)	<b>320.021</b>	<b>140.132</b>	<b>146.563</b>	<b>176.594</b>	<b>67.855</b>	<b>116.445</b>	<b>198.481</b>
Genistein (p=0.001*)	<b>239.959</b>	<b>393.195</b>	<b>206.661</b>	<b>208.089</b>	<b>840.283</b>	<b>230.402</b>	<b>215.925</b>
Apigenin (p=0.001*)	<b>1100.808</b>	<b>1413.042</b>	<b>979.760</b>	<b>1010.522</b>	<b>2753.610</b>	<b>984.532</b>	<b>954.520</b>
Pelargonin (p=0.001*)	<b>4073.848</b>	<b>5995.050</b>	<b>5007.541</b>	<b>4983.269</b>	<b>25296.866</b>	<b>5450.113</b>	<b>4584.776</b>
Kaempferol (p=0.001*)	<b>173.795</b>	<b>171.987</b>	<b>135.803</b>	<b>228.911</b>	<b>289.992</b>	<b>143.111</b>	<b>166.109</b>
Cyanidin (p=0.001*)	<b>8223.025</b>	<b>8439.631</b>	<b>6684.805</b>	<b>10057.004</b>	<b>16885.383</b>	<b>7245.320</b>	<b>9516.268</b>
Epicatechin (p=0.028*)	<b>43.605</b>	<b>14.220</b>	<b>29.328</b>	<b>53.817</b>	<b>45.927</b>	<b>29.945</b>	<b>85.163</b>
Quercetin (p=0.001*)	<b>15.267</b>	<b>21.654</b>	<b>25.510</b>	<b>14.960</b>	<b>66.140</b>	<b>8.005</b>	<b>1.250</b>
Delphinidin	50.829	235.704	123.089	147.962	378.694	139.715	39.433
Maleic acid (p=0.009*)	<b>2032.394</b>	<b>1384.268</b>	<b>1347.455</b>	<b>1886.286</b>	<b>452.555</b>	<b>1516.606</b>	<b>1512.052</b>
Salicylic acid (p=0.001*)	<b>15.354</b>	<b>83.585</b>	<b>103.628</b>	<b>34.180</b>	<b>216.079</b>	<b>79.138</b>	<b>28.069</b>
Gentisic acid (p=0.027*)	<b>6.511</b>	<b>54.342</b>	<b>53.563</b>	<b>51.635</b>	<b>101.431</b>	<b>31.756</b>	<b>21.685</b>
Procatechoic acid (p=0.012*)	<b>14.746</b>	<b>42.705</b>	<b>62.978</b>	<b>39.928</b>	<b>129.802</b>	<b>18.703</b>	<b>18.674</b>
P-Coumaric acid (p=0.001*)	<b>74.681</b>	<b>15.173</b>	<b>23.963</b>	<b>10.745</b>	<b>20.306</b>	<b>9.978</b>	<b>33.223</b>
Vanillic acid		351.568	283.873	119.308	406.041	300.751	247.168
Ethyl ferulate (p=0.002*)	<b>804.570</b>	<b>2002.527</b>	<b>1153.525</b>	<b>941.449</b>	<b>594.629</b>	<b>2051.967</b>	<b>1041.810</b>
Naringenin (p=0.0001*)	<b>65.648</b>	<b>244.316</b>	<b>36.028</b>	<b>50.946</b>	<b>736.492</b>	<b>31.347</b>	<b>109.918</b>
Catechin	7.694		29.188	40.877	54.996	6.266	20.156
Clorogenic acid (p=0.0001*)	<b>40.900</b>	<b>1049.533</b>	<b>1513.227</b>	<b>472.095</b>	<b>20892.444</b>	<b>1656.854</b>	<b>382.714</b>

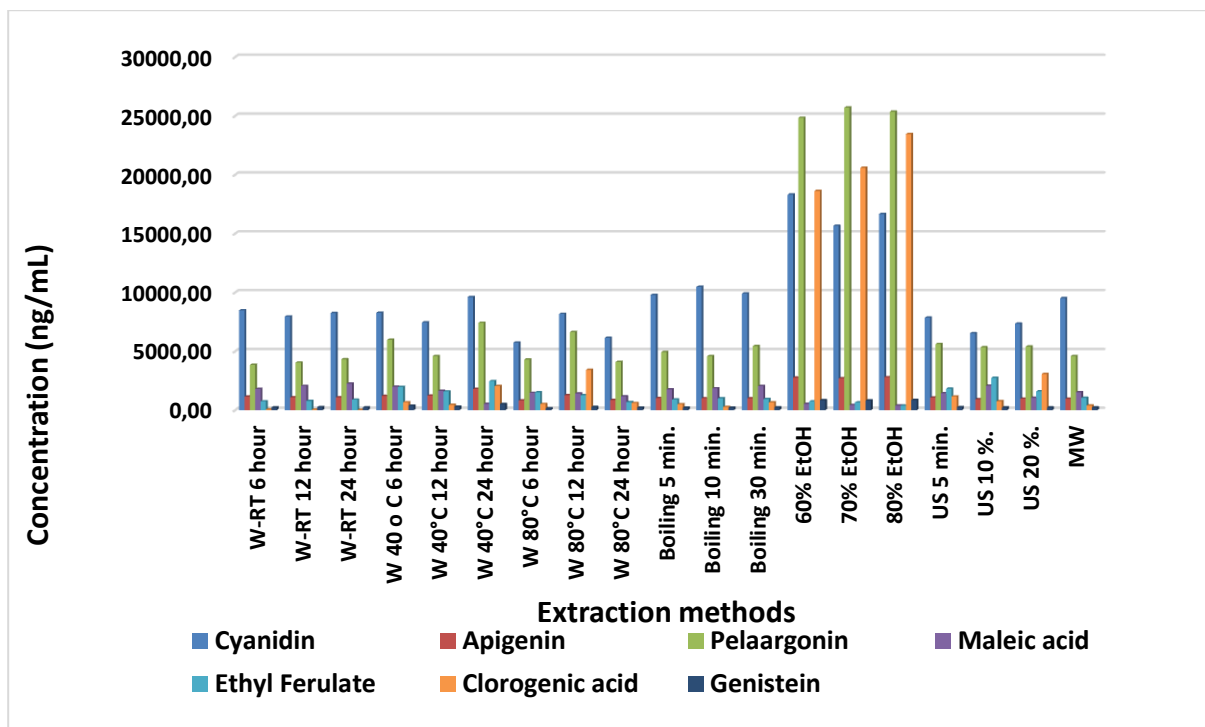
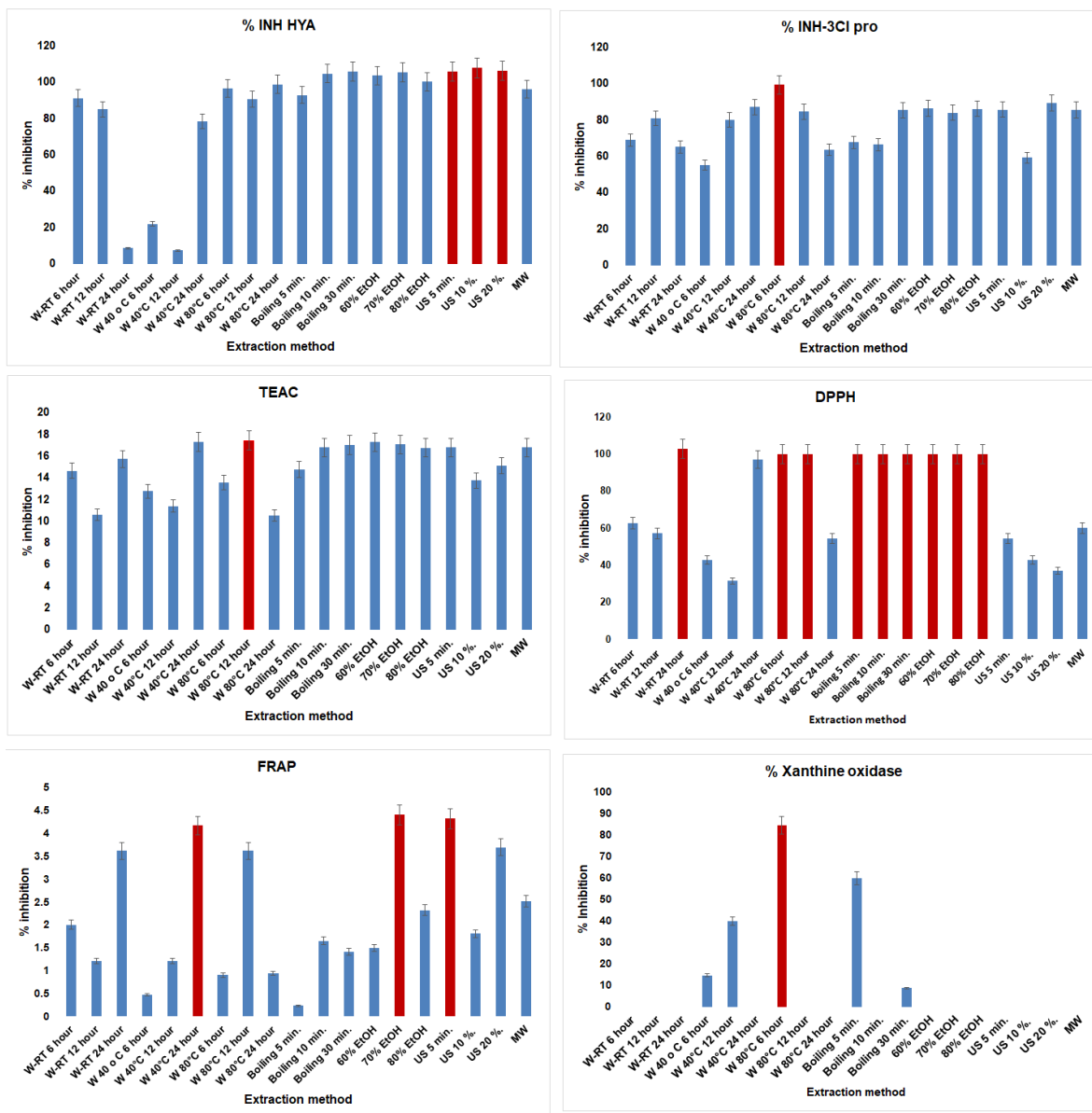


Figure-1. Comparison of the most abundant phenolic compounds according to extraction methods.

Table-3. List of extracts showing 3-Clpro inhibition, anti-inflammatory and antioxidant activity according to extraction method.

INH-3CLpro %		FRAP	
W-80°C -6 hour	99.4	EtOH 70%	4.39
US-20 min.	89.4	US- 5 min.	4.31
W-40°C 24 hour	87.1	W-40°C 24 hour	4.16
EtOH 60%	86.5	US-20	3.68
EtOH 80%	86.2	W-80°C 12 hour	3.61
		W-RT 24 hour	3.61
<b>HYA inh%</b>		<b>TEAC</b>	
Boiling-10 min.	100	EtOH 60 % and 70%	17.28 ve 17.07
Boiling-30 min.	100	W- 40°C 24 hour	17.30
EtOH 60%	100	W-80°C 12 hour	17.44
EtOH 80%	100	US-5 and MW	16.79
EtOH 70%	100	EtOH 80%	16.77
US-5-10-20 min.	100	Boiling-10 min.	16.79
<b>Xanthinoxidase %</b>		<b>DPPH</b>	
W-80°C 6 hour	84.285	Boiling 5-10-30 min.	100
Boiling-5 min.	59.714	EtOH 60-70-80%	100
W-40°C 12 hour	39.85	W- 80°C 6 ve 12 hour	100
W-40°C 6 hour	14.57	W- 40°C 24 hour	97.14
Boiling-30 hour	8.57	W-RT 24 hour	100



**Figure-2.** %inhibition, HYA %inhibition, %XO, FRAP, TEAC, DPPH levels according to Licorice Root Extraction Method. W, water; RT, room temperature; US, ultrasonication; EtOH, ethanol; MW, microwave; KAY, boiling; FRAP, ferric reducing antioxidant potential; TEAC, Trolox equivalent antioxidant capacity; HYA, hyaluronidase; DPPH, 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazine.

Table-3 and Figure-2 shows the inhibitory effect of the extracts on the 3-CLpro enzyme, as well as their anti-inflammatory and antioxidant properties. The extracts that exhibited the highest inhibitory effect on 3-CLpro were, in order, those obtained by soaking at 80 °C for 6 h, ultrasonication for 20 min, soaking in 40 °C water for 24 h, soaking in 60% ethanol, and soaking in 80% ethanol. In terms of the parameters measuring anti-inflammatory activity, ethanol extracts yielded the

highest results, except for Xanthine Oxidase activity.

The % inhibition of 3-CLpro was inversely correlated with delphinidin ( $p=0.016$ ,  $r=-0.545$ ), gallo-catechin ( $p=0.012$ ,  $r=-0.562$ ), epigallocatechin ( $p=0.021$ ,  $r=-0.712$ ), chlorogenic acid ( $p=0.046$ ,  $r=-0.463$ ), and amentoflavon ( $p=0.040$ ,  $r=-0.475$ ) levels. A positive correlation was observed between HYA % inhibition and delphinidin levels ( $p=0.006$ ,  $r=0.606$ ). No

relationship was found between the % Xanthine Oxidase and any phenolic compound concentration. FRAP positively correlated with chlorogenic acid ( $p=0.045$ ,  $r=0.464$ ). TEAC positively correlated with chlorogenic acid ( $p=0.022$ ,  $r=0.523$ ). DPPH was positively correlated with p-coumaric acid ( $p=0.049$ ,  $r=0.669$ ), gallic acid ( $p<0.001$ ,  $r=0.773$ ), epigallocatechin ( $p=0.006$ ,  $r=0.799$ ), chlorogenic acid ( $p<0.001$ ,  $r=0.759$ ), and amentoflavon ( $p<0.001$ ,  $r=0.792$ ).

## DISCUSSION

In this study, for the first time, the effects of licorice root on antioxidant and anti-inflammatory activities and their impact on the 3-CLpro enzyme responsible for SARS-CoV-2 replication were demonstrated. The licorice root, also known as *Glycyrrhiza glabra*, has been one of the most commonly used medicinal plants since ancient times. It contains more than 30 species distributed worldwide, particularly in the Mediterranean region of Asia (15). This plant has traditionally been used as a remedy for painful swelling, cough, and the prevention of cold and flu. *G. glabra* and its bioactive phytochemicals include properties such as anti-demulcent, expectorant, anti-ulcer, anti-inflammatory, and anti-cancer (2, 16). In the traditional medical system, it has become a preferred component to more precisely investigate the multiple health benefits offered by licorice root and its bioactive compounds, as evidenced by many previously reviewed studies (17–19). According to the literature, the therapeutic properties of licorice root extract are primarily associated with glycyrrhizin (GR) and glycyrrhetic acid (GA) (27), which block the binding of ACE 2 to the virus spike protein, inhibit the synthesis of inflammatory factors and inflammatory mediators, and exert antiviral and antibacterial effects (28, 29). Immune cells are stimulated by multiple targets and pathways to intervene in the pathogenesis of COVID-19. Liquiritin can prevent and alleviate COVID-19 by simulating type-I I interferon. It has been suggested that licorice root can demonstrate its therapeutic advantage through multicomponent and multitarget pathways (28, 29). It has been documented that constituents of *Glycyrrhiza Glabra* root extract impede the growth and cellular afflictions caused by numerous unrelated RNA viruses. Licorice's water extract demonstrates antiviral activity

against various viruses, including the human respiratory syncytial virus (HRSV) (30) and Enterovirus 71 in a human foreskin fibroblast cell line (31). In summary, licorice root has the potential to prevent and treat COVID-19; however, the focus has been on GR and GA for these effects, and the phenolic acids and flavonoids investigated in this study have not been the focus. The extract that showed the highest inhibition of the 3-CLpro enzyme was the water extract incubated at 80 °C for 6 h. Although ethanol extracts generally had the highest phenolic acid and flavonoid contents, water extracts exhibited higher inhibition. This may be due to the higher presence of other compounds abundant in licorice root, such as GR and GA, in the water extracts. To confirm this hypothesis, the amount of other flavonoids, especially GR and GA, should be determined in the same extracts. 3-CLpro inhibition was inversely correlated with delphinidin ( $p=0.016$ ,  $r=-0.545$ ), gallic acid ( $p=0.012$ ,  $r=-0.562$ ), epigallocatechin ( $p=0.021$ ,  $r=-0.712$ ), chlorogenic acid ( $p=0.046$ ,  $r=-0.463$ ), and amentoflavon ( $p=0.040$ ,  $r=-0.475$ ). Chlorogenic acid and delphinidin, which are found in ethanol extracts, were more abundant than in water extracts, which may explain the higher inhibitory effect of water extracts. Another reason for the higher inhibition by water extracts may be the presence of other compounds in licorice root, such as GR and GA. These compounds, along with flavonoids, could contribute to the inhibition of 3-CLpro enzyme.

Inflammation plays a significant role in epidemic and pandemic diseases, and licorice root is considered an alternative treatment (32). Inflammation is a protective measure against microbial invasion, involving action against toxins or allergens (32). However, in some cases, such as COVID-19, inflammation can become uncontrollable and cause damage to the tissues and organs. The anti-inflammatory activity and mechanism of licorice root, which resembles the action of glucocorticoids and mineralocorticoids, have been investigated by many researchers (32, 33). This action was found to be similar to that of glucocorticoids and mineralocorticoids (32). Numerous studies have indicated that licorice extract, along with its triterpenes and flavonoids constituents, demonstrates anti-inflammatory effects by inhibiting TNF, MMPs, PGE2, and free radicals (34). Flavonoids found in licorice extract exhibit significant anti-inflammatory effects in

acute inflammatory models. They notably reduce the expression of IL-1 $\beta$  and iNOS, as well as lower levels of NO and MDA at the inflammation site (35). In this study, extracts obtained by boiling, ethanol soaking, and ultrasound showed 100% inhibition of hyaluronidase, an anti-inflammatory enzyme. This result is consistent with the literature in terms of anti-inflammatory properties.

Glycyrrhizin/licorice extract is well-documented for its antioxidant activity, serving as a natural source of antioxidants with numerous health benefits (36). Studies highlight the excellent antioxidant properties of glycyrrhizin and other active components in licorice extract. Additionally, the high phenolic content in licorice extract has been identified as a key contributor to its potent antioxidant activity(37–40). Furthermore, glycyrrhizin and licorice extract play a role in inhibiting the generation of reactive oxygen species (ROS) by neutrophils at inflammation sites, thereby preventing tissue damage(41). When evaluating licorice root extracts in terms of antioxidant parameters, it was observed that especially ethanol extracts had the highest levels of TEAC, FRAP, and DPPH. There was a positive correlation between FRAP and chlorogenic acid ( $p=0.045$ ,  $r=0.464$ ), and between TEAC and chlorogenic acid ( $p=0.022$ ,  $r=0.523$ ). Furthermore, a positive correlation was observed between DPPH and P-coumaric acid ( $p=0.049$ ,  $r=0.669$ ), gallic acid ( $p<0.001$ ,  $r=0.773$ ), epigallocatechin ( $p=0.006$ ,  $r=0.799$ ), chlorogenic acid ( $p<0.001$ ,  $r=0.759$ ), and amentoflavon ( $p<0.001$ ,  $r=0.792$ ). Chlorogenic acid is one of the six most abundant compounds in licorice root extracts studied in this research and is predominantly found in ethanol extracts, which can explain the highest levels of TEAC, FRAP, and DPPH achieved with ethanol extracts.

In conclusion, licorice root extracts that showed the highest inhibitory effect on the 3-CLpro enzyme were subjected to 6 h of soaking at 80 °C, 20 min of sonication, 24 h of soaking at 40 °C, soaking in 60% ethanol, and soaking in 80% ethanol. It was determined that licorice root exhibits an inhibitory effect on 3-CLpro.

## References

1. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
2. Mukherjee PK, Efferth T, Das B, Kar A, Ghosh S, Singha S, et al. Role of medicinal plants in inhibiting SARS-CoV-2 and in the management of post-COVID-19 complications. *Phytomedicine*. 2022 Apr 1;98:153930.

Furthermore, it was observed that the ethanol extracts of licorice root had higher concentrations of phenolic and flavonoid compounds, which correlated with higher antioxidant and anti-inflammatory activities. Glycyrrhizin, glycyrrhetic acid, isoliquiritin, and isoflavones are the most extensively studied bioactive components of licorice root in the literature; however, this study also examined the less-documented phenolic acid and flavonoid content. Among the compounds studied in this research, the most abundant in licorice root were apigenin, pelargonin, cyanidin, maleic acid, ethyl ferulate, and chlorogenic acid.

## CONCLUSION

In summary, the extracts that exhibited the highest inhibition effect on the 3-CLpro enzyme of licorice root plant were, respectively, soaking in 80°C water for 6 hours, soaking in ultrasound for 20 minutes, soaking in 40°C water for 24 hours, soaking in 60% ethanol, and soaking in 80% ethanol. The inhibitory effect on the 3-CLpro enzyme of licorice root plant has been determined. Furthermore, it has been found that the ethanol extracts of licorice root plant have higher concentrations of phenolic and flavonoid compounds, indicating greater antioxidant and anti-inflammatory activities. The most studied bioactive compounds in licorice root plant in the literature are glycyrrhizin, glycyrrhetic acid, isoliquiritin, and isoflavones. However, this study also examined the less-explored phenolic acid and flavonoid content in licorice root plant. Among the compounds studied in this research, the most abundant compounds in licorice root plant were found to be apigenin, pelargonin, cyanidin, maleic acid, ethyl ferulate, and chlorogenic acid.

**Conflict of interest:** The authors have not reported any conflicts of interest.

**Acknowledgement:** Dr. Henri Phytopharma for providing the plant extracts. We thank Henri Phytopharma.


**Fundings:** This study was supported by Ege University BAP Coordination Office with project number TSG-2020-22077.


3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar 1;19(3):141–54.
4. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Jun 1;46(6):1099–102.
5. Aanouz I, Belhassan A, El-Khatibi K, Lakhlifi T, El-Idrissi M, Bouachrine M. Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;39(8):2971–9.
6. Omer SE, Ibrahim TM, Krar OA, Ali AM, Makki AA, Ibraheem W, et al. Drug repurposing for SARS-CoV-2 main protease: Molecular docking and molecular dynamics investigations. *Biochem Biophys Rep.* 2022 Mar 1;29.
7. dos Santos CN, Menezes R, Stewart D. Polyphenols as New Leads in Drug Discovery: Biological Activity and Mechanisms. *Curr Pharm Des.* 2018 Sep 26;24(19):2041–2.
8. Ali S, Alam M, Khatoon F, Fatima U, Elsbali AM, Adnan M, et al. Natural products can be used in therapeutic management of COVID-19: Probable mechanistic insights. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022 Mar 1;147:112658.
9. Islam MT, Sarkar C, El-Kersh DM, Jamaddar S, Uddin SJ, Shilpi JA, et al. Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data. *Phytotherapy Research.* 2020 Oct 1;34(10):2471–92.
10. Ganta KK, Mandal A, Debnath S, Hazra B, Chaubey B. Anti-HCV Activity from Semi-purified Methanolic Root Extracts of *Valeriana wallichii*. *Phytotherapy Research.* 2017 Mar 1;31(3):433–40.
11. Panda SK, Padhi L, Leyssen P, Liu M, Neyts J, Luyten W. Antimicrobial, anthelmintic, and antiviral activity of plants traditionally used for treating infectious disease in the Similipal Biosphere Reserve, Odisha, India. *Front Pharmacol.* 2017 Oct 23;8(OCT).
12. Bahramsoltani R, Rahimi R. An Evaluation of Traditional Persian Medicine for the Management of SARS-CoV-2. *Front Pharmacol.* 2020 Nov 25;11.
13. Mandal A, Jha AK, Hazra B. Plant Products as Inhibitors of Coronavirus 3CL Protease. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 9;12:167.
14. Badary OA, Hamza MS, Tikamdas R. Thymoquinone: A promising natural compound with potential benefits for COVID-19 prevention and cure. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:1819–33.
15. Grienke U, Braun H, Seidel N, Kirchmair J, Richter M, Krumbholz A, et al. Computer-guided approach to access the anti-influenza activity of licorice constituents. *J Nat Prod.* 2014 Mar 28;77(3):563–70.
16. Rastogi S, Pandey MM, Rawat AKS. Medicinal plants of the genus *Betula* - Traditional uses and a phytochemical-pharmacological review. *J Ethnopharmacol.* 2015 Jan 15;159:62–83.
17. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* spp. and Its Bioactive Constituents: Update and Review. *Phytotherapy Research.* 2015 Dec 1;29(12):1868–86.
18. Batiha GES, Beshbishy AM, El-Mleeh A, Abdel-Daim MM, Devkota HP. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (fabaceae). *Biomolecules.* 2020 Mar 1;10(3).
19. Kwon YJ, Son DH, Chung TH, Lee YJ. A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. *J Med Food.* 2020 Jan 1;23(1):12–20.
20. Aldemir O, Yildirim HK, Sözmen EY. Antioxidant and anti-inflammatory effects of biotechnologically transformed propolis. *J Food Process Preserv.* 2018 Jun 1;42(6).
21. Yağcıoğlu P. Farklı Ekstraksiyon Metotları İle Adaçayı (*salvia officinalis* L.) Bitkisinden Antioksidan Ekstraksiyonunun Optimizasyonu. 2015.
22. Sozmen AB, Canbay E, Sozmen EY, Ovez B. The effect of temperature and light intensity during cultivation of *Chlorella miniata* on antioxidant, anti-inflammatory potentials and phenolic compound accumulation. *Biocatal Agric Biotechnol.* 2018 Apr 1;14:366–74.
23. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1999 May;26(9–10):1231–7.
24. Pulido R, Bravo L, Saura-Calixto F. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. *J Agric Food Chem.* 2000;48(8):3396–402.
25. Bralley E, Greenspan P, Hargrove JL, Hartle DK. Inhibition of hyaluronidase activity by select sorghum brans. *J Med Food.* 2008 Jun 1;11(2):307–12.


26. Kong LD, Cai Y, Huang WW, Cheng CHK, Tan RX. Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout. *J Ethnopharmacol.* 2000;73(1-2):199-207.
27. Diomede L, Beeg M, Gamba A, Fumagalli O, Gobbi M, Salmona M. Can Antiviral Activity of Licorice Help Fight COVID-19 Infection? *Biomolecules* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Oct 28];11(6). Available from: /pmc/articles/PMC8227143/
28. Zhang Q hui, Huang H zhou, Qiu M, Wu Z feng, Xin Z chang, Cai X fu, et al. Traditional Uses, Pharmacological Effects, and Molecular Mechanisms of Licorice in Potential Therapy of COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;0:3249.
29. Abraham J, Florentine S. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) Extracts-Suitable Pharmacological Interventions for COVID-19? A Review. *Plants* 2021, Vol 10, Page 2600 [Internet]. 2021 Nov 26 [cited 2022 Oct 28];10(12):2600. Available from: <https://www.mdpi.com/2223-7747/10/12/2600/htm>
30. Feng Yeh C, Chih Wang K, Chai Chiang L, Shieh DE, Hong Yen M, San Chang J. Water extract of licorice had anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2013 Jul 9;148(2):466-73.
31. Kuo KK, Chang JS, Wang KC, Chiang LC. Water extract of *Glycyrrhiza uralensis* inhibited enterovirus 71 in a human foreskin fibroblast cell line. *Am J Chin Med (Gard City N Y)* [Internet]. 2009 [cited 2023 Nov 27];37(2):383-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19507280/>
32. Abraham J, Florentine S. Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) Extracts-Suitable Pharmacological Interventions for COVID-19? A Review. *Plants* 2021, Vol 10, Page 2600 [Internet]. 2021 Nov 26 [cited 2022 Oct 28];10(12):2600. Available from: <https://www.mdpi.com/2223-7747/10/12/2600/htm>
33. Guo J, Shang E, Zhao J, Fan X, Duan J, Qian D, et al. Data mining and frequency analysis for licorice as a "Two-Face" herb in Chinese Formulae based on Chinese Formulae Database. *Phytomedicine* [Internet]. 2014 Sep 25 [cited 2022 Oct 28];21(11):1281-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172790/>
34. Yang R, Yuan BC, Ma YS, Zhou S, Liu Y. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb. *Pharm Biol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Nov 27];55(1):5. Available from: /pmc/articles/PMC7012004/
35. Qiao J, Hu J, Li YP, Ren GX, Xiang Y, Zang YM, et al. Effect of exogenous brassinolide on morphological characters and contents of seven chemical constituents of *Glycyrrhiza uralensis*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2016 Jan 1;41(2):197-204.
36. Velvizhi S, Annapurani S. ESTIMATION OF TOTAL FLAVONOID, PHENOLIC CONTENT, AND FREE RADICAL SCAVENGING POTENTIAL OF GLYCYRRHIZA GLABRA ROOT EXTRACT. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2018 Apr 1;11(4):231-5.
37. Zhang Y, Wang C, Yang F, Sun G. A strategy for qualitative and quantitative profiling of glycyrrhiza extract and discovery of potential markers by fingerprint-activity relationship modeling. *Scientific Reports* 2019 9:1 [Internet]. 2019 Feb 4 [cited 2023 Nov 27];9(1):1-11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-38601-y>
38. Kim HJ, Seo JY, Suh HJ, Lim SS, Kim JS. Antioxidant activities of licorice-derived prenylflavonoids. *Nutr Res Pract* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Nov 27];6(6):491. Available from: /pmc/articles/PMC3542438/
39. Li XL, Zhou AG, Zhang L, Chen WJ. Antioxidant Status and Immune Activity of Glycyrrhizin in Allergic Rhinitis Mice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 27];12(2):905. Available from: /pmc/articles/PMC3083680/
40. Visavadiya NP, Soni B, Dalwadi N. Evaluation of antioxidant and anti-atherogenic properties of *Glycyrrhiza glabra* root using in vitro models. *Int J Food Sci Nutr* [Internet]. 2009 [cited 2023 Nov 27];60 Suppl 2(SUPPL. 2):135-49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384750/>
41. Abdel Maksoud HA, Abdel Magid AD, Mostafa YM, Elharrif MG, Sorour RI, Sorour MI. Ameliorative effect of liquorice extract versus silymarin in experimentally induced chronic hepatitis: A biochemical and genetical study. *Clin Nutr Exp.* 2019 Feb 1;23:69-79.


## Palyatif bakım ünitesinde ölüm sürecindeki müdahale ve bakımda hemşireleri etkileyen faktörler: fenomenolojik çalışma

### *Factors affecting nurses in intervention and care in the dying process in the palliative care unit: phenomenological study*

Nuray Demirci Güngördü<sup>1</sup> 

Yağmur Akbal<sup>2</sup> 

Çağatay Üstün<sup>3</sup> 

Ayşe Gümüşler Başaran<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

<sup>2</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup> Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, palyatif bakım ünitesinde görev yapan hemşirelerin ölüm sürecindeki müdahale ve bakımlarını etkileyen faktörler değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmanın çalışma grubunu bir eğitim ve araştırma hastanesinin palyatif bakım ünitesinde görev yapan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 22 hemşire oluşturdu. Araştırma, Mart 2017- Ağustos 2017 tarihleri arasında yapıldı ve nitel fenomenolojik yöntem kullanıldı. Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan "Bilgi Formu" ve "Yarı Yapılandırılmış Soru Formu" ile toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde içerik analizi yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 33.05±7.20 olup, %77,3'ü kadındı. Palyatif bakım ünitesinde çalışma süreleri (ay) 37,2±18,8'di. Üç tema elde edildi. Bunlar "ölüme bakış açısının değişmesi", "ölüm anındaki müdahale ve bakım sürecinde hemşirelere hasta yakınları tarafından çıkarılan zorluklar" ve "palyatif bakım ünitesindeki mevcut yapılandırmada yaşanan sorunlar".

**Sonuç:** Palyatif bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin ölüm sürecine ilişkin görüşlerinin değiştiği ve müdahalelerde değişen koşulların sorunlar oluşturduğu tespit edildi.

**Anahtar Sözcükler:** Hemşirelik, palyatif bakım, ölüm.

## ABSTRACT

**Aim:** In this study, the factors affecting the intervention and care of nurses working in the palliative care unit during the death process were evaluated.

**Materials and Methods:** The study group of the research consisted of 22 nurses who worked in the palliative care unit of a training and research hospital and agreed to participate in the research. The research was carried out between March 2017 and August 2017 and qualitative phenomenological method was used. The data were collected with the "Information Form" and "Semi-Structured Questionnaire" prepared by the researchers. Content analysis method was used in the evaluation of the data.

Sorumlu yazar: Yağmur Akbal

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği ABD, Rize,  
Türkiye

E-posta: ebr\_i\_yagmur@hotmail.com

Başvuru tarihi: 15.09.2023

Kabul tarihi: 13.02.2024



**Results:** *The mean age of the nurses participating in the study was 33.05±7.20, and 77.3% of them were women. Working time (months) in the palliative care unit was 37.2±18.8. Three themes were obtained. These are "change of perspective on death", "difficulties caused to nurses by patient relatives during the intervention and care process at the time of death" and "problems in the current configuration in the palliative care unit".*

**Conclusion:** *It was determined that the views of nurses working in the palliative care unit regarding the dying process have changed and that the changing conditions in the interventions create problems.*

**Keywords:** *Nursing, palliative care, death.*

## GİRİŞ

Dünyada ve Türkiye’de yaşlılık oranlarının ve kronik hastalıkların hızlı bir şekilde artmasına karşın biyomedikal ve klinik tıptaki ilerlemeler yaşamı süresini uzatırken ölümü geciktirmesi sağlık politikalarında yeni ihtiyaçların doğmasına yol açmıştır. Artan kronik hastalıklar nedeniyle sağlık sisteminde oluşabilecek krizleri ve maliyetleri azaltmak, hastaların son dönemlerinde yaşam kalitesini artırmak için palyatif bakım hizmetinin önemi ortaya çıkmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre palyatif bakım; ağır semptomların ve ağrının azaltılması, palyatif bakım sürecinde olan hasta için ölümün normal bir süreç olduğunun kabul edilmesi, ölümü ne erkene almak ne de ertelemek gibi bir amacının olduğu, hasta bakımında psikolojik ve manevi yönlerde bütünleştirici bakım sağlanması, ölüm sürecine kadar hastaya huzurlu bir bakım sağlanması, ailelere hasta bakımında destek hizmet sağlanması, yas sürecinde ailelere ve hastalara sağlık ekibi ile yardımcı olunması, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi sürecinde olan hastalarda semptomları daha iyi yönetilmek amacıyla yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen süreci içerir (2). Genel olarak bakıldığında palyatif bakım öncelikle yaşamın son döneminde olan hastalara bakım vermek amacıyla kurulmuş olsa da son yıllarda tanılamadan başlayıp tedavi süreci içeren yaşamı tehdit eden tüm hastalıkları içermektedir (3).

Palyatif bakıma alınan hastalarda multikomorbidite yanında çoklu semptomlar da aynı anda yaşanmaktadır (4, 5). Ayrıca palyatif bakım tüm semptomların yanında ölüm sürecindeki hastalar ve ailesi ile uzun zaman geçiren zorlu bir hemşirelik alanıdır (6). Palyatif bakımda karşılaşılan bu ağır bakım süreci, her hastanın bakımında bireyselleştirilmiş, bütüncül ve duyarlı bir hemşirelik sürecinin sağlanmasını gerektirir. Palyatif bakımda bu süreci sağlayan hemşirelik profesyonelleri, ölümle daha fazla yüz yüze gelen, ölüme ilişkin kendi duygularını analiz

etmeye çalışan, beklenen ölüme karşın ailelere destek olunarak bu duyguları anlamaya çalışılan güç bir alanda bakım sürecini yürütmektedir (7). Sadece ölümle karşılaşılan bir süreç olmayan palyatif bakım, bakım önündeki engelleri, bireyselliği, hastayı/aileyi, sistem ve çevresel faktörleri hemşirelik bakımını etkilemektedir (8). Tüm bu faktörlerle birlikte hemşireler palyatif bakımda semptomlar, psikososyal sorunlar, manevi bakım ile yaşam kalitesini artırmayı hedeflemektedir. Palyatif bakım gerektiren hastalara bakım veren hemşirelerin, alanında tecrübe ve deneyim sahibi olması, semptomları iyi yönetebilmesi, ölüm sürecinde hasta ve ailelerine destek sağlanması gibi birçok bakım ve destek yeteneğine sahip olması gerekmektedir.

Bu araştırmada palyatif bakım ünitesinde ölüm sürecindeki müdahale ve bakımda hemşireleri etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı. Buna ilaveten palyatif bakım ünitesinin mevcut imkanları dahilinde hemşirelerin karşılaştıkları sorunlar saptanarak çözüm önerileri sunuldu.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmanın sorusunu; *“palyatif bakım ünitesinde görev yapan hemşirelerin ölüm sürecindeki müdahale ve bakımlarını etkileyen faktörler nelerdir”* oluşturmaktadır.

### Araştırmanın Türü

Araştırmada nitel araştırma yöntemlerinden fenomenolojik yöntem kullanıldı. Nitel araştırma bir probleme yönelik öznel görüşleri kapsayan yine o problem ile ilgili sorunların taranmasında belirli bir sosyal ortam içerisinde derinlemesine inceleme olanağını ortaya çıkaran alan araştırmaları olarak tanımlanmaktadır (9). Nitel araştırmalarda veri toplama yönteminde; görüşme, gözlem, doküman analizi kullanılmaktadır. Fenomenolojik araştırma metodolojisi nitel araştırma çatısı altında kullanılan yaygın yöntemlerden biridir. Fenomenolojik yöntem insanların belirli bir

kavrama yönelik duygu, bakış açısı, algı gibi tanımlamak için kullanılır (10).

### **Araştırmanın Evreni ve Örneklemi**

Araştırmanın evrenini bir eğitim ve araştırma hastanesi palyatif bakım ünitesinde görev yapan, araştırmaya katılmayı kabul eden 28 hemşire oluşturdu. Araştırma yapılan palyatif bakım ünitesi 2 üniteden oluşmakta, her bir ünite toplamda 15 hasta olup, gündüz mesai saatlerinde bir hemşire 5 hastaya bakım vermektedir. Glaser ve Strauss'un nitel araştırma yöntemlerinde araştırma sorusu tekrar edilmeye başladığı yani doyum noktasında ulaşılan kadar veri toplanmasını önermektedir. Bu nedenle bu araştırmada 22 hemşire ile tamamlanmıştır (11). Katılımcılar kimlik bilgileri kullanılmadan (katılımcı) K1, K2, K3, ....., K22 şeklinde kodlandı. Araştırmaya katılma kriterleri; palyatif bakım ünitesinde çalışıyor olmak ve araştırmaya katılmayı kabul etmektir. Araştırma Mart 2017-Ağustos 2017 tarihleri arasında yüz yüze görüşme yöntemi ile toplandı. Katılımcıların tümünden bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Araştırmada veriler araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan veri toplama formu ile toplandı. Veri toplama formu sosyodemografik özelliklerden (yaş, cinsiyet, mezuniyet durumu, hemşirelik mesleği çalışma yılı), palyatif bakım ünitesine yönelik özellikler (palyatif servisinde çalışma süresi, haftalık çalışma saati, palyatif servisinde gönüllü çalışma durumu, palyatif bakım ünitesinde hemşirelerin çalışması için belirli bir yaşta olması düşüncesi, palyatif bakım ünitesinde çalışmadan önce kliniğe yönelik eğitim alma durumu, palyatif bakım ünitesinde karşılan ölüm sayısı), yarı yapılandırılmış sorulardan 4 nitel sorudan

oluşturuldu (12-14). Araştırmada veri toplama süresi yaklaşık 20 dakika sürdü.

Sorular;

1. Size göre ölümün ifade ettiği anlam nedir?
2. Palyatif bakım ünitesinde hemşire olarak çalışmak sizin üzerinizde ne gibi etkiler bırakıyor?
3. Ölüm anında müdahale ve bakımda sorunlarla karşılaşılıyor musunuz? Karşılaştığınız sorunlar nelerdir?
4. Palyatif bakım ünitesine yönelik eleştirileriniz ya da önerileriniz nelerdir?

### **Araştırmanın Etik Yönü**

Araştırmanın uygulanabilmesi için 2017/133 karar sayısı ile bir üniversitenin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Buna ilaveten araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden her bir katılımcıya "Bilgilendirilmiş Onam Formu" kapsamında gerekli açıklamalar yapıldı ve katılımcının imzası alındı. Araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

### **Veri Analizi**

Verilerde sosyodemografik, palyatif bakım ünitesi ve ölüm deneyimleme süreçlerine yönelik özelliklerinin analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 23.0 programı kullanıldı. Bu verilerin tanımlanması için yüzdeler, ortalama, standart sapma testleri kullanıldı. Nitel verilerin analizinde içerik analizi yöntemi kullanılmıştır. Ses kaydına alınan veriler araştırmacılar tarafından manuel olarak raporlanmıştır. Araştırmacılar tarafından en uygun ortak temalar oluşturulmuştur. Araştırma geçerliliği ve güvenilirliği açısından katılımcılara raporlar tekrar okutulmuş ve doğru raporlandığı teyit edilmiştir.

## **BULGULAR**

**Tablo-1.** Sosyodemografik özellikler (n=22).

Sosyodemografik özellikler	Ort±SS (Min.-Max.)	n	%
<b>Yaş</b>	33.05±7.20 (24-45)		
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın		17	77,3
Erkek		5	22,7
<b>Eğitim durumu</b>			
Sağlık meslek lisesi		6	27,3
Ön lisans		8	36,4
Lisans/Yüksek lisans		8	36,3
<b>Hemşirelik mesleğinde total çalışma yılı</b>	12.5±7.2 (3-25)		
Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum.			

Araştırma palyatif bakım ünitesinde çalışan 22 hemşire ile yapıldı. Çalışmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 33,05±7,20 olup, en küçüğü 24, en büyüğü 45 yaşındadır. Çalışmaya

katılanların %77,3'ü kadın, %36,4'ü ön lisans mezunudur. Hemşirelik mesleğinde çalışma yılı ortalaması 12,5±7,2'dir (Tablo-1).

**Tablo-2.** Hemşirelerin palyatif bakım ünitesi ve ölüm deneyimleme süreçlerine yönelik özellikler (n=22).

<b>Palyatif bakım ünitesine ve ölüm deneyimleme süreçlerine yönelik özellikler</b>	<b>Ort±SS(Min-Max)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Hemşirelerin palyatif bakım ünitesinde çalışma süresi (ay)</b>	37,2±18,8 (2-72)		
<b>Haftalık çalışma saati</b>	51,0±8,8 (40-72)		
<b>Palyatif bakım ünitesinde gönüllü çalışma durumu</b>			
Evet		18	81,8
Hayır		4	18,2
<b>Palyatif bakım ünitesinde hemşirelerin çalışması için belirli bir yaşta olması düşüncesi</b>			
Evet		14	63,6
Hayır		8	36,4
<b>Palyatif bakım ünitesinde çalışmadan önce kliniğe yönelik eğitim alma durumu</b>			
Evet		-	-
Hayır		22	100,0
<b>Palyatif bakımda görülen semptomlar*</b>			
Ağrı		20	90,9
Bulantı-kusma		4	18,2
Solunum sıkıntısı		14	63,6
Ateş		1	4,5
Depresyon		6	27,3
Bası yarası		5	22,7
Uykusuzluk		1	4,5
Malnütrisyon		7	31,8
<b>Palyatif bakım ünitesinde 24 saat ulaşılabilecek doktor durumu</b>			
Evet		10	45,5
Hayır		12	54,5
<b>Palyatif bakım ünitesinde ortalama karşılaştığınız ölüm sayısı</b>	94.0±91.8 (5-400)		
<b>Palyatif bakım ünitesinde KPR uygulanmalı mı?</b>			
Evet		6	27,3
Hayır		16	72,7
<b>Hastalara KPR uygularken hasta yakınları tarafından güçlük yaşanması</b>			
Evet		12	54,5
Hayır		10	45,5
<b>Palyatif bakım ünitesinde çalışmadan önce bir yakınınızı kaybettiniz mi?</b>			
Evet		10	45,5
Hayır		12	54,5
<b>Palyatif bakım ünitesinde çalışmadan sonra bir yakınınızı kaybettiniz mi?</b>			
Evet		6	27,3
Hayır		16	72,7

*Not\**çoklu yanıt, KPR: Kardiyopulmoner resusitasyon, Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, Min: Minimum, Max: Maksimum.

Araştırmaya katılan hemşirelerin palyatif bakım ünitesinde çalışma süresinin ay ortalaması 37,2±18,8, haftalık çalışma saati 51,0±8,8, ortalama karşılaşılan ölüm sayısı 94,0±91,8'dir. Hemşirelerin %81,8'i palyatif bakım ünitesinde gönüllü olarak çalışmakta, %63,6'sı palyatif bakım ünitesinde çalışmak için hemşirelerin belli bir yaş aralığında olması gerektiğini düşünmektedir. Çalışmaya katılan hemşirelerin tamamı palyatif bakım ünitesinde çalışmadan önce palyatif bakıma yönelik eğitim almamıştır. Palyatif bakım ünitesinde takip edilen hastaların profili hemşireler tarafından değerlendirildiğinde hastaların tamamının kanser akabinde nörolojik sorunlar ve travmaya bağlı meydana gelen tanılardan hastalar oluşmaktadır. Hemşirelere takip ettikleri hastalarda gözlemledikleri semptomlar sorgulandığında hastaların %90,9'unda ağrı, %63,6'sında solunum sıkıntısı olduğunu ifade etmişlerdir. Hemşirelerin %72,7'si palyatif bakım ünitesinde kardiyopulmoner

resusitasyon (KPR) uygulanmaması gerektiğini düşünmektedir. Hemşirelerin %54,5'i KPR yaparken zorluk yaşadığını belirtmiştir. Hemşirelerin %45,5'i palyatif bakım ünitesinde çalışmadan önce bir yakını kaybetmiş, %27,3'ü ise palyatif bakım ünitesinde çalıştıktan sonra bir yakını kaybetmiştir (Tablo-2).

Araştırmanın bu kısmında çalışma grubuna yöneltilen yarı yapılandırılmış sorulardan elde edilen verilerden 3 tema oluşturuldu.

### **Tema 1. Ölüme Bakış Açısının Değişmesi**

Size göre ölümün ifade ettiği anlam nedir? sorusuna katılımcıların çoğu (n=12) ölümü "kurtuluş" olarak algıladığını ifade etti. Bunun yanı sıra katılımcıların ölüme yüklediği diğer anlamlar aşağıda verildi. Yaşam fonksiyonlarının sona ermesi, sonbahar, son, çizginin ötesinde, ayrılık gibi cevaplar ölümün yaşamın sonu ile ilişkilendirilse bile katılımcıların çoğu ölümü kurtuluş olarak algılamaktadır (Şekil-1).



**Şekil-1.** Katılımcı hemşirelere göre ölümün ifade ettiği anlamlar.

Katılımcılara palyatif bakım ünitesinde çalışıyor olmak ölüme karşı bakış açınızı etkiledi mi? sorusu soruldu. Soruya evet yanıtını veren katılımcıların cevapları irdelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

*K1: "Evet etkiledi. Doğada hiçbir madde yok olamaz."*

*K5: "Evet. Ölümün her an başımıza gelebileceğini düşünüyorum."*

*K12: "Evet. Palyatif bakım ünitesinde çalışmak ölümün daha yakın olduğunu hissettiriyor."*

*K13: "Evet. Aldığımız her nefes için şükrediyorum."*

Katılımcıların bu ifadelerinden yola çıkarak palyatif bakım ünitesinde hemşire olarak çalışmanın ölümü daha sık hatırlattığını ve yaşamın değerini bilmek için bir fırsat olduğunu söylemek mümkündür. Bunun yanı sıra palyatif

bakım ünitesinde çalışıyor olmanın katılımcıların ölüme karşı hassasiyetleri üzerine de etkisi olduğu saptandı. Bu bağlamda;

K11: “Evet etkiledi. Soğukkanlılığım azaldı.” ifadesiyle ölüm durumu ile sık karşılaşmanın daha hassas yapılı bir tutum sergilemesine sebep olduğunu ifade ederken,

K14: “Evet etkiledi. Artık ölümden etkilenmiyorum. Sıradan bir olay.” ifadesiyle ölüm ile sık karşılaştığı için ölümü artık sıradan bir olay olarak algılanmaktadır. Bunlara ek olarak;

K6: Palyatif bakım ünitesinde çalışması ile ölümü ilişkilendirdiğinde “yaşı büyük hastalara CPR yapılmaması gerektiğini” düşünmektedir. Bu düşünce yapısı etik açıdan adaletli olma ilkesi gereği kabul edilir bir durum değildir.

K17: “Evet etkiledi. Ölüm toplumda zor kabul edilen bir durum.”

K22: “Ölmekte olan hasta için bakım ön planda olmalıdır” şeklinde düşüncelerini ifade etmiştir.

Palyatif bakım ünitesinde hemşire olarak çalışmak sizin üzerinizde ne gibi etkiler bırakıyor? sorusuna katılımcıların çoğu palyatif bakım ünitesinde hemşire olarak çalışmanın kendilerini psikolojik ve fizyolojik açıdan olumsuz etkilediğini ifade etti. Bu bağlamda katılımcılardan bazılarının ifadeleri şu şekildedir:

K3: “Burada çalışmak istemiyorum.”

K2: “Palyatif bakım ünitesinde çalışmak üzerimde baskı oluşturuyor.”

K4: “Psikolojik olarak demoralize oluyorum. Yoğun çalışmanın da etkisiyle kendimi yorgun ve bitkin hissediyorum.”

K5: “Hastalık kaygısı, yorgunluk hissi, umutsuzluk, kanser gibi hastalıkların başımıza gelebileceğini daha sık düşünüyorum.”

K7: “Bedensel ve zihinsel açıdan yorucu hissediyorum.”

K8: “Yorucu bir durum.”

K9: “Psikolojik yönden yıpratıyor.”

K10: “Uzun süre palyatif bakım ünitesinde çalışmak yıpratıcı, yorucu ve kişinin üzerinde olumsuz etkiler bırakıyor.”

K12: “Umutsuz hissediyorum.”

K14: “Yaşam enerjimi sömürdü. Hayattan bezdirdi. Hasta yakınları çok şey bekliyor. Bizim ise elimizden hiçbir şey gelmiyor.”

Bu ifadelerle karşın bazı katılımcılar tüm bu olumsuzluklara rağmen palyatif bakım ünitesinde hemşire olarak çalışmayı olumlu açıdan yorumladı. Katılımcıların ifadelerine göre;

K1: “Uzun süreli yatışlarda hasta ve hasta yakınları ile sıkı bağlar oluşturuyoruz. Artık bir hemşireden çok oğul, torun, kardeş olabiliyoruz. Ex oldukları zaman hüzün ve üzüntü duyuyoruz. Karşımızdaki insanın kısa bir zamanı kaldığını bilmemize rağmen onu hep hayata tutunmaya teşvik ediyoruz. Bu durum bizde güzel anılar bıraktığı gibi hatırlayınca duyduğumuz anıları da beraberinde getiriyor.”

K13: “Yorucu, yıpratıcı ama bir o kadar da size muhtaç bu insanlara hizmet vermenin mutluluğu da oluyor. Yakınları tarafından çoğu hasta yalnız bırakılırken bizlerden gelen destek ve yardımla daha itinayla bakılmaları biz sağlık çalışanlarına düşen en büyük görev ve sorumluluk.”

K15: “Hayata pozitif bakmayı öğrendim. Ama yorgunum.”

K17: “Hasta yakınlarına hastanın son döneminde olduğunu hissettirmek ve bu sürece onları hazırlamak için mücadele veriyoruz. Bire bir aynı duyguları ve aynı acıları yaşıyoruz. Uzun süreli yatışlarda hastalarla ve yakınlarıyla sosyal paylaşımlarda bulunuyoruz. Ölüm sürecinde bizler de üzülüyoruz.”

Tüm bu karmaşık duyguların neticesinde çalışma grubunu oluşturan palyatif bakım hemşireleri kendi özlere dönerek, empati yaparak, ölüm sürecinde olma durumunu sorgulayıp bu durumdan anlam çıkarmaya çalıştı. Bu bağlamda;

K6: “Ölüme artık farklı açıdan bakmayı öğrendim.”

K11: “Çok hassaslaşıyor insan, ölüm gerçeğini daha çok hissediyorsunuz. Gelecekte bizi, yakınlarımızı neler bekliyor? Allah yardımcımız olsun.”

## **Tema 2. Ölüm anındaki müdahale ve bakım sürecinde hemşirelere hasta yakınları tarafından çıkarılan zorluklar**

Ölüm anında müdahale ve bakımda sorunlarla karşılaşılıyor musunuz? Karşılaştığınız sorunlar nelerdir? sorusuna; KPR esnasında özellikle hasta yakınlarının zorluklar çıkardığı belirlendi (n=12). Bu bağlamda katılımcıların bazılarının ifadeleri aşağıdaki gibidir.

K 2: “Bazı hasta yakınları KPR yapmamızı istemiyor.”

K 6: “Hasta yakınları ile bire bir müdahale etmek zorunda kalıyoruz.”

K 8: “Ajite hasta yakınları işimizi zorlaştırıyor.”

K 10: “Hasta yakınlarının müdahaleyi istememesi gibi sorunlarla karşı karşıya kalıyoruz.”

K 11: "Hasta yakınları sorun oluşturuyor."

K 13: "Hasta yakınlarının bazıları müdahale isterken bazıları istemiyor. Doktorun kararsızlığı ile karşılaşılıyor."

K 21: "Hasta yakınları müdahale edilmesini istemiyor."

K 22: "Ailelerle sorun yaşıyoruz."

Katılımcılar hasta yakınları ile ilgili sorunlara ek olarak ekipman eksikliği (K9), müdahale ile ilgili kararsızlık (K3) ve terminal dönem kanser hastalarında müdahalenin sonuçsuz kaldığı (K17) yönünde de görüş bildirdi.

### **Tema 3. Palyatif bakım ünitesindeki mevcut yapılandırma yaşanan sorunlar**

Palyatif bakım ünitesine yönelik eleştirileriniz ya da önerileriniz nelerdir? sorusuna bir tanesi de (K22) palyatif bakım ünitesinde daha nitelikli bir sağlık bakım hizmeti sunabilmek için çalışan sayısının artırılması gerektiğini ifade etti. Bunlara ek olarak bir başka katılımcı (K1) "Hastaların kan ve tetkik sonuçlarının yanında içsel duygu ve arzularıyla da yakından ilgilenilmeli" ifadesiyle palyatif bakım ünitesinde takip edilen hastaların sadece fizyolojik açıdan değil manevi yönden de değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekti.

Katılımcıların bazıları (n=6) palyatif bakım ünitesinin mevcut yapısına eleştirel bir yaklaşım sergiledi. Bu bağlamda bazı katılımcıların ifadeleri şu şekildedir:

K8: "Palyatif bakım ünitesinden sorumlu hekimin bu bölüm ile ilgili yeterli bilgi düzeyine ulaşmış olması gerektiğini düşünüyorum (Örneğin; gece nöbetlerde mikrobiyoloğun sorumlu şef olması bazen işlerimizi zora sokuyor)",

K7: "Palyatif bakım ünitesinden sorumlu hekimin yeterli bilgi ve beceriye sahip olması gerekir"

K14: "Bir gün palyatif bakım ünitesinden tam manada açılması dileğiyle gerçek hizmeti sunmayı istiyorum."

K17: "Hasta başına düşen hemşire sayısı yetersiz. Yoğun bakım kliniklerinde hasta ile bire bir ilgilenilirken palyatif bakım ünitesinden hasta yakınlarıyla da muhattap olmakta. Bitmeyen sorularla mücadele etmekte." ifadeleriyle özellikle palyatif bakım ünitesinde görev yapan ekibin niteliği ve niceliğinin iyileştirilmesi gerektiğine dikkat çekti.

### **TARTIŞMA**

Palyatif bakım üniteleri 1842 yılından beri kurulmuş bir son dönem bakım olmasına karşın Türkiye'de 2010 yılında 2 yataklı bir kurum ile

başlatılmıştır (15). Türkiye'de palyatif bakımın yeni şekillenmesi çalışan sağlık ekibinin görev tanımlamalarında eksikliğine yol açabilmektedir. Bu çalışmada hemşirelerin %81,8'nin palyatif bakım ünitesinde gönüllü çalışmasına rağmen hemşirelerin tamamı palyatif bakım ünitesinde çalışmadan önce palyatif bakıma yönelik eğitim almamıştır. Palyatif bakım için önerilen politikalar arasında palyatif bakım hemşireliği bir uzmanlık alanı olması nedeniyle hemşirelerin bu alana yönelik eğitim almasıdır (16). Danacı'nın çalışmasında da palyatif bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin yarıdan fazlası palyatif bakıma yönelik eğitim almadıklarını (%59) belirtmiştir (12). Yine palyatif bakımın yapılandırılmasında 7/24 mesai sistemine bağlı çalışan bir ünite olması her an karşılaşılan olumsuzlukları ve ekibe ulaşılmasında yaşanan güçlükleri beraberinde getirmektedir. Araştırmaya katılan hemşireler çalıştıkları süre boyunca ortalama 95'e yakın ölüm vakasıyla karşılaşmıştır. Ayrıca araştırmamızda hemşirelerin %54,5'i hekime ulaşamadığını ifade etmiştir. Palyatif bakım doktor, hemşire, fizyoterapist, meşguliyet terapisti, dil bilimci, diyetisyen, psikolog gibi multidisipliner bir ekip anlayışı ile çalışır. Belirtilen tüm ekip üyeleri palyatif bakımda kendi rolleri ile bakımın vazgeçilmez parçasını oluşturmaktadır (14). Ayrıca bu araştırmada hemşirelerin palyatif bakım ünitesinde alan dışı hekim çalışmasına ve hemşire sayısına yönelik eleştirel yaklaşımları ifade ettikleri görüldü.

Araştırmamızda hemşirelerin çoğunluğu (n=12) ölümü "kurtuluş" olarak anlamlandırmaktadır. Hastaların son dönemlerinde yaşadıkları ağrı, solunum sıkıntısı gibi semptomlar hemşirelerde ölümü kurtuluş ifadesi ile bağdaştırılabilir. Bu çalışmada hemşireler hastaların %90,9'unda ağrı, %63,6'sında solunum sıkıntısı gördüğünü bildirmiştir. Bu sonuçlarda hastalarla 7/24 zaman geçiren ve bakım uygulayan hemşirelerde ölümü, ağrı ve solunum sıkıntısı gibi yönetmesi güç olan semptomlardan kurtuluş olarak yorumlandığı şeklinde düşündürmektedir. Temelli'nin çalışmasında palyatif bakım ünitesinde çalışan hemşirelerinin ölümü kaçınılmaz bir süreç olarak algıladıkları, çalıştıkları süre arttıkça bakım verirken duyarsızlaştıkları belirtilmiştir (13). Menekli'nin çalışmasında da çalışmamıza benzer olarak palyatif bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin %57,8'i ölümü acı çekmeden süreci yaşamak olarak ifade etmiştir (17). Başka çalışmalarda da palyatifte yapılan tedavinin

sonuç vermemesi hemşirelerde yorgunluğa, umutsuzluğa neden olurken, uzun süre karşılaşılan ölümler ise merhamet yorgunluğuna neden olduğunu belirtilmektedir (18, 19). Aynı zamanda araştırmamızda hemşirelerin %45,5'i palyatif bakım ünitesinde çalışmadan önce, %27,3'ü ise sonra herhangi bir yakınına kaybettiğini ifade etmiştir. Hemşirelerin palyatif bakım ünitesinde çalışma sürecinde ölüme bakış açılarında bakıldığında ölüme farklı anlamlar yüklediği, karşılaştıkları ölüm süreçlerindeki zorluklarının hemşireleri etkilediği görülmüştür. Nitelikli ve ağır bakım gerektiren bu ünite zamanla hemşirelerde ölümü ve ölüm sürecini farklı şekilde yorumlarına neden olduğu söylenebilir.

Araştırmamızda hemşirelerin %72,7'si hastalara KPR uygulanmaması gerektiğini düşünmektedir. Ayrıca hemşireler KPR uygularken hasta yakınlarının; ajite olmaları, bazılarının KPR isterken bazılarının istememesi gibi karşıt fikir ve sorunlar yaşadıklarını belirtmiştir. Kjørstad'ın çalışmasında özellikle kanser hastalarına KPR uygulamanın beyhude olduğunu belirtmiştir (20). Müslüman bir ülkede yapılan çalışmada ise bu sonucun aksine, kardiyak arrestin erken tespit edilmesi ve etkin KPR'ın hasta sonuçlarını iyileştirmesini önemli derecede etkilediği vurgulanmaktadır (21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise araştırmamıza benzer olarak palyatif bakım ünitesinde çalışan hastalarda yapılan uygulamalarda aile kararlarının KPR uygulamayı zorlaştırdığı, hemşirelerin ileri evre kanser hastalarında KPR uygulamasının gereksiz olduğunu ifade etmiştir (22). Türkiye'de her ne kadar KPR uygulanmamasına ilişkin farklı çalışmalar olsa da bir hastaya KPR uygulamamak etik ve hukuki açıdan kabul edilebilir bir durum değildir. (22-24).

Araştırmamızın diğer önemli bir bulgusu ise hemşirelerin uzun süre takip ettikleri hasta ve hasta yakınları ile kurdukları iletişimdir. Hemşireler uzun süre takip ettikleri hasta yakınları ile bakım verme sürecinde verdikleri destek ve yardımla mutlu olduklarını, diğer taraftan uzun süreli bakım verdikleri hastaları kaybettiklerinde ise hüznün ve üzüntü yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Palyatif bakım ünitesinin genel yapısı, takip edilen hastaların tanıları, prognozu, bakım ve yas süreci çalışanlar üzerinde psikolojik ve fiziksel yükler oluşturmaktadır (25). Yapılan bir çalışmada palyatif bakım ünitesinde hasta veya hasta yakınlarına verilen kötü haber sürecinde

çalışanların yoğun duygu yaşadıkları ve duygularını gizlemeye çalıştıkları bulunmuştur. Duygularını yönetme sürecinde; iletişime önceden hazırlanmaları, iletişimde göz temasından kaçınmaları gibi birçok strateji belirledikleri ve bunun iletişim sürecini etkilediği de tespit edilmiştir (26). Bu araştırmada hemşirelerin bazıları kendini umutsuz hissettiğini ifade ederken, bazıları ise bakım vermenin yaşattığı mutluluğu ifade etmiştir. Ayrıca bakım verilen hastanın ölüm sonrasında çalışan hemşirelerde etkisinin sürdüğü de bulunan sonuçlar arasındadır. Cura'nın çalışmasında da palyatif bakım ölmekte olan hastaya bakım vermekte ve hasta yakınlarının beklentilerini karşılamada iletişimde zorluk yaşadıkları vurgulanmıştır (27). Bu araştırmada katılımcılardan karşıt sonuçlar elde edilse de bu sonuçlar literatürü desteklemektedir.

Bu araştırmada palyatif bakım ünitesinde çalışmanın hemşirelerin psikolojileri üzerinde olumsuz etki ve baskı oluşturduğu, umutsuz hissettirdiği ve palyatif bakım ünitesinde çalışmayı istemediği sonuçları da elde edilmiştir. Sağlık profesyonellerinde ki özellikle palyatif gibi ağır sorumluluk taşıyan bir alanda çalışan hemşirelerde sürekli strese maruz kalınması tükenmişliği beraberinde getirmektedir. Sağlık alanında tükenmiş; emosyonel, fiziksel ve psikolojik sendrom sonuçları ile açıklanmaktadır (28). Bu sonuçlarda hemşirelerde baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik gibi fiziksel yansımalarının yanında (29), iş yerinde hata yapma olasılığının artması, bakım kalitesini etkilemesi, duyarsızlaşmayı artırması, iş izni ve meslekten ayrılmayı tetiklediği yapılan çalışmalarla ortaya çıkmaktadır (30, 31).

### **Sınırlılık**

Bir eğitim ve araştırma hastanesinin palyatif bakım ünitesinde gerçekleştirilmiş olması bu araştırmanın sınırlılığdır. Benzer araştırmaların daha büyük popülasyonda yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

### **SONUÇ**

Palyatif bakım ünitelerinin hasta bakım süreçlerinde gelişen zorluklar, ortamın oluşturduğu atmosfer ve yaşanan deneyimler burada çalışan hemşirelerin ölüm olgusuna ve ölüme bakış açısını etkilemek ve zamanla değiştirmektedir. Bu araştırmanın sonucunda bazı farklılıklar olmakla birlikte hemşirelerin fiziksel ve psikolojik olarak olumsuz etkilendiği

bilinen bir gerçektir. Bu nedenle palyatif bakım ünitesindeki hemşirelere yönelik fiziksel ve psikolojik danışma desteğinin verilmesi, etik ikilemlerin üstesinden gelmenin pratik yöntemlerinin paylaşılması, burada çalışan ekibin insan gücü ve tıbbi ekipman açısından sürekli desteklenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak palyatif bakım ünitesi özel bir anlayış gerektiren ve etik duyarlılık oranı yüksek bir ortamdır.

Mesleki tükenmişliği artırma olasılığı olan bu tip çalışma alanlarında etik açıdan hastanın yararını gözetebilmek için bu konuya özen gösterilmesi, palyatif bakım hemşirelerinin klinik eğitim süreçlerinde motivasyonunun sağlanmasına dikkat çekilmelidir.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Radbruch L, De Lima L, Knauth F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining palliative care—A new consensus-based definition. *J Pain Symptom Manage* 2020;60(4): 754-64.
2. World Health Organization (2020). [cited 21.05.2023] Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
3. Eğici M, Can M, Toprak D, Öztürk G, Esen ES, Özen B, Süreki N. Palyatif bakım merkezlerinde tedavi gören hastalara bakım veren bireylerin bakım yükleri ve tükenmişlik durumları. *Journal of Academic Research In Nursing* 2019;5(2):123-31.
4. Flaherty C, Fox K, McDonah D, Murphy J. Palliative care screening: Appraisal of a tool to identify patients' symptom management and advance care planning needs. *Clin J Oncol Nurs* 2018; 22(4): 92-6.
5. Uysal N, Senel G, Karaca Ş, Kadioğulları N, Kocak N, Oguz G. Symptoms seen in inpatient palliative care and impact of palliative care unit on symptom control. *Agri* 2015;27(2):104-10.
6. Melvin CS. Historical review in understanding burnout, professional compassion fatigue, and secondary traumatic stress disorder from a hospice and palliative nursing perspective. *J Hosp Palliat Nurs* 2015;17(1):66-72.
7. İnci F, Oz F. Palyatif bakım ve ölüm kaygısı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012;4(2):178-187.
8. Kirkpatrick AJ, Cantrell MA, Smeltzer SC. A concept analysis of palliative care nursing. *Advances in Nursing Science* 2017;40(4):356-69.
9. Baltacı A. Nitel veri analizinde Miles-Huberman modeli. *Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2017;3(1):1-14.
10. Knaack P. Phenomenological research. *Western journal of nursing research* 1984;6(1):107-114.
11. Bütün M, Demir SB. Beş nitel araştırma yaklaşımı, nitel araştırma yöntemleri. (Creswel, JW). Siyasal Kitabevi, Ankara, 2023.
12. Danacı S. Hemşirelerin palyatif bakım il ilgili görüş ve deneyimlerinin incelenmesi (Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü), Koç Üniversitesi;2020
13. Temelli G. Palyatif bakım veren hemşirelerin ölüme ilişkin algısı ve palyatif bakım uygulamaları (Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü), Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi;2018.
14. Fernando GVMC, Hughes S. Team approaches in palliative care: A review of the literature. *Int J Palliat Nurs* 2019;25(9):444-51.
15. Aslan Y. Overview of the palliative care models in Turkey and the World. *Anatolian Current Medical Journal* 2020;2(1):19-27.
16. Martins Pereira S, Hernández-Marrero P, Pasmán HR, Capela ML, Larkin P, Francke AL. Nursing education on palliative care across Europe: Results and recommendations from the EAPC Taskforce on preparation for practice in palliative care nursing across the EU based on an online-survey and country reports. *Palliative Medicine* 2021;35(1):130-41.
17. Menekli T, Dolu S, Coskun O, Torun M. Opinions of Palliative Care Patients, Relatives and Nurses on Good Death. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences* 2021;24(1):84-94.
18. Okçin F. Onkoloji Palyatif bakım hemşirelerinin mesleki yaşam deneyimlerinin incelenmesi. *CBU-SBED* 2019;6(4):234-46.
19. Parola V, Coelho A, Sandgren A, Olga F, João A. Caring in palliative care: A phenomenological study of nurses' lived experiences. *J Hosp Palliat Nurs* 2018;20(2):180-86.
20. Kjørstad O, Hauge DF. Cardiopulmonary resuscitation in palliative care cancer patients. *Tidsskrift for Lægeforen* 2013;133:417-21.














21. Dehkordi AH, Sarokhani D, Ghafari M, Mikelani M, Mahmoodnia L. Effect of palliative care on quality of life and survival after cardiopulmonary resuscitation: A systematic review. *Int J Prev Med* 2019;10(147):1-8.
22. Diñçer M. Palyatif bakım hastalarına resusitasyon uygulayan sağlık çalışanlarının deneyimleri. *Ankara Med J* 2019;19(1):21-31.
23. Kuvaki B, Boztas N, Kaplan M, Hacıoğlu C, Yaprak E, Ayaz O. In our hospital, department of surgery doctor of employees "Do Not Resuscitate" instructions for views on. *Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty* 2014;28(1):21-6.
24. Üstün Ç, Demirci N. Editöre mektup: İki düzeltme ve iki öneri. *Ege Tıp Dergisi* 2015;54:74-5.
25. Ferrer RA, Padgett L, Ellis EM. Extending emotion and decision-making beyond the laboratory: The promise of palliative care contexts. *Emotion* 2016; 16(5):581-86.
26. Brighton LJ, Selman LE, Bristowe K, Edwards B, Koffman J, Evans CJ. Emotional labour in palliative and end-of-life care communication: A qualitative study with generalist palliative care providers. *Patient Educ Couns* 2019;102(3):494-502.
27. Cura SÜ, Ateş E. Palyatif bakım kliniğinde çalışan hemşirelerin ölmekte olan hastaya bakım vermede yaşadıkları zorluklar. *JAREN* 2020;6(3):483-90.
28. Leiter MP, Maslach C. Latent burnout profiles: A new approach to understanding the burnout experience. *Burnout Research* 2016;3(4):89-100.
29. Koutsimani P, Montgomery A, Georganta K. The relationship between burnout, depression, and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychol* 2019;10(284):1-19.
30. Alharbi AA, Dahinten VS, MacPhee M. The relationships between nurses' work environments and emotional exhaustion, job satisfaction, and intent to leave among nurses in Saudi Arabia. *J Adv Nurs* 2020;76(11):3026-38.
31. Gómez-Urquiza JL, Albendín-García L, Velando-Soriano A, Ortega- Campos E, Ramírez-Baena L, Membrive-Jiménez MJ, Suleiman-Martos N. Burnout in palliative care nurses, prevalence and risk factors: A systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(20):2-13.

## Salgın bizim işimiz: Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* salgın yönetimi

### *Outbreaks is our business: Management of Carbapenem-resistant*

### *Enterobacteriaceae outbreak*

Hüseyin Aytaç Erdem<sup>1</sup>  Dilşah Başkol<sup>1</sup>  Nilüfer Uzunbayır Akel<sup>2</sup>  Nilgün Deniz Küçükler<sup>2</sup>   
Behiye Ulusoy<sup>2</sup>  Nilay Bilgili Korkmaz<sup>2</sup>  Şükran Akşit Barık<sup>2</sup>  Dilek Yeşim Metin<sup>3</sup>   
Feriha Çilli<sup>3</sup>  Oğuz Reşat Sipahi<sup>1</sup>  Bilgin Arda<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde el yıkama, çevre temizliği, izolasyon kurallarına uyum gibi temel uygulamalar ile birlikte enfeksiyon kontrol komitesinin yürüttüğü aktif surveians ve personel eğitimi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) salgın yönetim tecrübesinin aktarılması ve yapılan uygulamaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Organ Nakli Servis'inde 22.05.2020 ile 14.06.2020 tarihleri arasında yatan tüm hastalar çalışmaya dahil edilerek, verilerin toplanması ve geriye dönük olarak değerlendirilmesi sırasında enfeksiyon kontrol komitesi surveians kayıtları ve toplantı tutanakları kullanılmıştır.

**Bulgular:** Organ Nakli Ünitesi'nde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu/kolonizasyonu (beş enfeksiyon, bir kolonizasyon) nedeniyle temas izolasyonunda izlenen hasta sayısının artması nedeniyle, enfeksiyon/kolonizasyonu olmayan hastalardan rektal sürüntü taraması yapılması planlanarak, 32 hastadan rektal sürüntü kültürü gönderildi. Tarama yapılan hastalardan sekizinde (8/32-%25) KDE kolonizasyonu saptandı. Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından KDE yayılımının engellenmesi amacıyla yapılan uygulamalar, gözlemler ve eğitimler sonucunda izolasyondaki hasta sayısının (iki hasta) belirgin derecede azalmış olduğu gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** Standart önlemler ve temas izolasyonuna uyumsuzluk, KDE kolonizasyonu ve ardından enfeksiyonların daha sık görülmesine neden olabilir. KDE'lerin yayılımının önlenmesinde, el hijyeni ve temas izolasyonu gibi temel önleyici tedbirler ile birlikte enfeksiyon kontrol komitesinin kararlı uygulama ve eğitimleri kritik bir öneme sahiptir.

**Anahtar Sözcükler:** Hastane enfeksiyonu, *Enterobacteriaceae*, karbapenem direnci.

**Not:** Çalışmamız 16-19 Aralık 2021 tarihlerindeki Hastane İnfeksiyonları Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

## ABSTRACT

**Aim:** In preventing healthcare-associated infections, it's crucial to follow basic practices like handwashing, maintaining clean environments, adhering to isolation rules, and conducting active surveillance and staff training by the Infection Control Committee. This study aimed to share the experience of managing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) outbreaks and evaluate the implemented measures

Sorumlu yazar Hüseyin Aytaç Erdem  
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,  
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
E-posta: [huseyin.aytac.erdem@ege.edu.tr](mailto:huseyin.aytac.erdem@ege.edu.tr)  
Başvuru tarihi: 06.10.2023 Kabul tarihi: 25.12.2023

**Materials and Methods:** All patients hospitalized in the Organ Transplant Service between 05.22.2020 and 06.14.2020 were included in the study, and Infection Control Committee surveillance records and meeting minutes were used during data collection and retrospective evaluation.

**Results:** Due to an increase in the number of patients under contact isolation in the Transplant Unit because of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection/colonization (five infections, one colonization), it was planned to conduct rectal swab screenings among patients without infection/colonization. As a result, rectal swab cultures were obtained from 32 patients. Among the screened patients, eight (8/32 - 25%) were found to be colonized with CRE. Following the practices, observations, and training conducted by the Infection Control Committee to prevent the spread of CRE, it was observed that the number of isolated patients (two patients) had significantly decreased

**Conclusion:** Failure to comply with standard precautions and contact isolation may lead to an increased incidence of CRE colonization and infections. In preventing the spread of CRE, basic preventive measures such as hand hygiene and contact isolation, as well as determined implementation and training of the Infection Control Committee, are vital.

**Keywords:** Nosocomial infection, Enterobacteriaceae; Carbapenem resistance.

*Note: Our study was presented as a poster at the Hospital Infections Congress, 16-19 December 2021, Ankara.*

## GİRİŞ

Yirmi birinci yüzyılda SARS-CoV-1, H1N1 ve son olarak SARS-CoV-2 gibi yeni mikroorganizmaların ortaya çıkması ile başlayan salgınlar tüm insanoğlu için ciddi bir tehdit haline gelmiştir. Ancak bu durum sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarla mücadeleyi sürdüren sağlık çalışanları için gündelik yaşamın bir parçasıdır. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarının sürveyansı ve önlenmesi konusunda özelleşmiş olarak sağlık tesislerinde görev yapmakta olan enfeksiyon kontrol komiteleri bu savaşın en ön cephesindedir. Enfeksiyon kontrol komitesi çoğu hastanede Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıbbi Mikrobiyoloji, dahili/cerrahi branştan birçok hekim ve enfeksiyon kontrol hemşirelerinin yer aldığı multidisipliner bir çalışma grubundan oluşmaktadır (1).

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların mortalite ve morbidite üzerine görülen belirgin etkisinin yanında dirençli mikroorganizmaların yaygınlaşması, antibiyotik direnci/kullanımının artışı, yatış süresinin uzaması ile ek tedavi gereksinimlerinin yarattığı iş yoğunluğu ve ekonomik yük düşünüldüğünde ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Karbapenem dirençli gram olumsuz bakteriler, özellikle günlük pratikte sıklıkla "KDE" olarak adlandırdığımız karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve bunlarla birlikte yine karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bulaş/yayılım riski son derece yüksek, tedavisi zor ve yüksek mortaliteyle seyreden enfeksiyonlar ve salgınlara yol açabilen hastane enfeksiyonu etkenleridir.

Karbapenem dirençlerine ek olarak sıklıkla diğer birçok antibiyotiğe karşı yüksek düzeyde direnç sağlayan genleri de taşımaları nedeni ile bu hastaların tedavisinde terapötik seçenekler sınırlıdır (2, 3). Son yıllarda karbapenem dirençli gram olumsuz bakteriler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Ulusal Sağlık Hizmetleri ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) 2022 raporuna göre sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda karbapenem türü antibiyotiklere direnç oranları *K. pneumoniae* için %66.56, *A. baumannii* için %92.18, *P. aeruginosa* için %67.60 olarak bildirilmiştir (4).

Her ne kadar dirençli mikroorganizmalar olsalar da sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde özellikle el yıkama, gereklilik durumunda hasta ve temas izolasyonu, aktif sürveyans, çevre temizliği ve personel eğitimi gibi temel uygulamaların önemi büyüktür. Bu yazıda Organ Nakli Ünitesi servisinde tespit edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) salgın yönetim tecrübesinin aktarılması ve yapılan uygulamaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

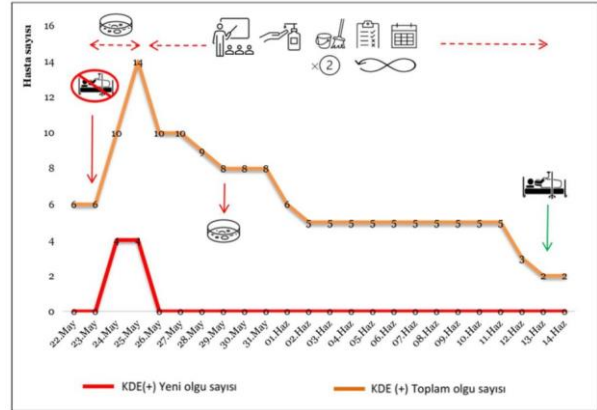
Organ Nakli Servis'inde 22.05.2020 ile 14.06.2020 tarihleri arasında yatan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların mikrobiyolojik klinik örnek ve rektal sürüntü kültür sonuçları, izolasyon bilgileri ve uyarıları, yapılan eğitimler, enfeksiyon kontrol önlemleri uygulamaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm verilerin toplanması ve geriye dönük

değerlendirilmesi sırasında enfeksiyon kontrol komitesi sürveyans kayıtları ve toplantı tutanakları kullanılmıştır. Çalışma için 07.09.2023 tarih ve 23-9T/52 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

## BULGULAR

Organ Nakli Ünitesi'nde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu/kolonizasyonu (beş enfeksiyon, bir kolonizasyon) nedeniyle temas izolasyonunda izlenen hasta sayısının artması ve enfeksiyon kontrol komitesi ziyaretleri esnasında temas izolasyonu önlemlerinin uygulanmasında aksaklıklar olduğu gözlenmesi üzerine 22.05.2020 tarihinde servise yeni hasta yatışı durduruldu. Serviste izlenen enfeksiyon/kolonizasyonu olmayan hastalardan rektal sürüntü taraması yapılması planlanarak, yatış süresi 48 saatin üzerinde olan 32 hastadan iki güne yayılarak rektal sürüntü kültürü gönderildi. Tarama yapılan hastalardan sekizinde (8/32-%25) KDE kolonizasyonu saptanmış olup, temas izolasyonu gerektiren hasta sayısında 2 katından fazla bir artış olduğu görüldü (Şekil-1). Temas izolasyonuna yeni alınmış olan hastalardan ikisinde batın dren sıvısında bir hafta içerisinde karbapenem dirençli *K.pneumoniae* üremesi (2/8-%25) olduğu gözlemlendi. Klinik, günlük olarak izolasyon önlemlerine uyum açısından gözlemlenerek, bu süreç zarfında toplamda 33 doktor, 23 hemşire, üç anestezi teknisyeni ve yedi temizlik personeline standart önlemler ve temas izolasyonu önlemleri ile ilgili bilgilendirme ve sözel uyarılar yapıldı. Temizlik personellerine ise temizlik eğitimi tekrar verilerek, ameliyathane salonlarının, servisin ve organ nakli yoğun bakımın çift temizliğinin yapılması sağlandı. Enfeksiyon kontrol komitesi tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine, doktorlara ve hemşirelere mevcut durum ile ilgili bilgiler paylaşarak, yapılması gerekenler, izolasyon önlemleri ve el hijyeninin önemi vurgulanarak gerekli eğitimler yapıldı. İlk rektal taramalardan bir hafta sonra (29.05.2020'de) mevcut durumun tekrar gözden geçirilmesi amacıyla klinikte yatan ve izole izlenmeyen diğer dokuz hastadan gönderilen rektal sürüntü örneklerinde üreme olmadığı görüldü. İzolasyonda olan hastalardan bir hasta klinik takip esnasında exitus ile sonuçlanmış olup, diğer mevcut hastalar taburculuk veya diğer servislere nakil nedeni ile takipten çıkarıldı. Servis 24 gün süre ile yeni hasta yatışına

kapanmasının ardından izolasyondaki hasta sayısı ikiye düştüğü 13.06.2020 tarihinde tekrar yeni hasta yatışına açıldı.



Şekil-1. Salgın eğrisi.

## TARTIŞMA

Tüm dünyada özellikle son on yılda karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerin insidansında endişe verici bir artış olmuştur. Bu dönemde Avrupa'da da özellikle Yunanistan, İtalya, İspanya, Çek Cumhuriyeti, Almanya ve Fransa gibi ülkelerde karbapenem dirençli *K. pneumoniae'* nin sebep olduğu büyük hastane salgınları bildirilmiştir (5). Hastanelerde dirençli mikroorganizmalara bağlı salgınların özellikle sağlık çalışanlarının elleri, kontamine cihazlar ve hasta çevresinden bulaş yolu ile gerçekleşmektedir. El hijyeni, dirençli mikroorganizmaların sürveyansı, temas önlemleri, hasta izolasyonu, çevresel temizlik gibi uygulamaları içeren enfeksiyon kontrol ve önleme tedbirleri sağlık bakımı ile ilişki enfeksiyonların azaltılmasında oldukça etkilidir (6).

Enfeksiyon kontrol önlemlerinin dikkatle, sürekli ve eksiksiz uygulanması dirençli enfeksiyonların tedavisinden daha kolay olması nedeniyle, rutinde uygulanacak akılcı bir strateji olarak tercih edilebilir. Enfield ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, yoğun bakım personeline haftalık el hijyeni ve temas izolasyonu konusunda eğitim verilmiş, bununla birlikte kolonize/enfekte hastaların izole edilmesi ve kohortlanması, günlük %2 klorheksidin banyosu, preempetif temas izolasyonu uygulanmıştır. Karbapenem grubu antibiyotik kullanımının da kısıtlandığı bu dönemde insidans dansitesi 7,77/1000 hasta gününden 1,22/1000 (p=.001) güne düştüğü bildirilmiştir (7). Hayden ve arkadaşları tarafından uzun yatış sürelerinin

olduğu dört hastanede paket/bundle uygulamalarının karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kolonizasyonu ve enfeksiyonları üzerine etkisini değerlendirdikleri çok merkezli çalışmada kademeli olarak iki dönem karşılaştırılmıştır. Müdahale öncesi 3894 hasta ve sonrasında uygulama paketlerinin etkisini değerlendirdikleri 2951 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yatışta ve iki haftada bir kez karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* açısından rektal taranması, temas izolasyonu, KDE pozitif hastaların kohortlanarak veya tek kişilik odalarda izlenmesi, tüm hastaların klorheksidin glukonat ile yıkanması ve sağlık çalışanlarının uyumunu izleme gibi uygulamaları içeren paketlerin etkisi değerlendirilmiştir. Enfeksiyon kontrol ve önleme paket uygulamaları ile müdahale yapıldığı dönemde hastalarda KDE ile enfekte hasta sayısında (3,7 & 2,5/1000 hasta günü;  $P = .001$ ), kolonizasyonunda (4 & 2/100 hasta haftası;  $P = .004$ ), ve bakteriyemisinde (11,2 & 7,6/1000 hasta günü;  $P = .006$ ) belirgin olarak düşüş görüldüğü belirtilmiştir (8). Çalışmamızda izolasyon önlemlerine uyum açısından ilgili servisin sık ziyaret edilmesi, personelin eğitimi ve gerektiğine uyarının yanı sıra bir hafta ara ile hastaların rektal tarama uygulamaları sonucunda KDE ile enfekte/kolonize hasta sayısında düşüş görülmüştür. Çalışmamızda uygulamaların etkisi retrospektif olarak değerlendirilmiş olsa da, böyle bir salgının aktif yönetiminde KDE pozitif hasta sayısının yeni hasta yatışını kısıtlamak, taburculuk veya diğer servislere transfer gibi yöntemler yeni hastaları enfekte/kolonize etmemek açısından farklı bir yaklaşım olarak tercih edilebilir.

Dünya sağlık örgütünün el hijyeninin iyileştirilmesi temelinde geliştirilen multimodal stratejik uygulamalar sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde gereken eylemlerin önemini vurgulamaktadır. Sağlık personeline verilen yineleyen eğitimlerle birlikte gün içinde yapılan aktif hatırlatmalar, uyarı& takip ve geri bildirimler, görsel uyarı ve posterler, çevresel temizliğin ve hasta çevresinin izolasyonunun ve güvenliğinin sağlanması, karbapenemaz üreten mikroorganizmaların takibi gibi bir takım sistemsel değişiklikler sürdürülebilir iyileştirmenin sağlanmasında etkili olabilir (9). Ancak bu uygulamaların tümü belki de değiştirilmesi en zor kısım olan insan davranışlarını hedef aldığı düşünüldüğünde, önerilerin gerçekleştirilmesinde ilgili tesisin ihtiyaç ve hedeflerine göre yeni yerel kararlar almayı da gerektirebilir. Çalışmamızda da bu stratejiler çerçevesine sağlık personeline

yineleyen eğitimler ve uyarılar, çevresel temizliğin aktif olarak denetlenmesi, hasta sayısındaki düşüş çalışan sağlık personel ile geri bildirim yoluyla paylaşılarak uygulamalara olan uyumun artırılması sağlanmıştır.

Sönmez ve arkadaşlarının pediatri yoğun bakım ünitesinde çoklu antibiyotik dirençli *P. aeruginosa* etken olduğu hastane kaynaklı pnömoni salgını, analizi ve uygulanan enfeksiyon kontrol yöntemlerini aktardıkları araştırma bu konuda ülkemizden bildirilen az sayıda çalışmadan biridir. Çalışmada alınan çevre kültürleri ve yoğun bakım personeli görüşmeleri sonucunda sterilizasyona gönderilmeden kullanılan kontamine laringoskopların salgına neden olduğu düşünülmüştür. Salgın analizi için önemli basamaklardan izolatlar arasındaki klonal ilişkiyi tanımlamak için gerekli olan moleküler yöntemler (PGFE=Pulsed Gel Field Electrophoresis, PCR= Polymerase chain reaction gibi) teknik yetersizlik nedeniyle kullanılamamış ancak laringoskoplardan alınan kültürlerde izole edilen *P. aeruginosa* ile aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip suşlar olması ve vakaların ardı ardına ortaya çıkması nedeni ile, kontamine larinkoskop kullanımı sonucu gelişen hastane kaynaklı pnömoni salgını sonucuna varıldığı bildirilmektedir. Salgının ardından enfeksiyon kontrol komitesi tarafından el hijyeni, invaziv aletlerin ve YBÜ ortamının dezenfeksiyonu ile ilgili eğitimler verilerek iki kez genel ortam ve alet dezenfeksiyonu ve sterilizasyonu yapılması sağlandığı ve bir ay sonra tekrarlanan çevresel örnek kültürlerinde üreme olmadığı ifade edilmektedir (10). Çalışmamızın da benzer şekilde en önemli kısıtlılığı KDE enfekte/kolonize hastalardaki suşların maddi ve bazı alt yapı yetersizleri nedeniyle moleküler yöntemler ile köken benzerliği açısından araştırılmamış olmasıdır.

## SONUÇ

Standart önlemler ve temas izolasyonuna uyumsuzluk KDE kolonizasyonuna ve ardından enfeksiyonlara neden olabilmektedir. KDE'lerin yayılımının önlenmesinde el hijyeni ve temas izolasyonu gibi temel önleyici tedbirlerin yanı sıra eğitim çalışmaları, aktif ve sürekli geri bildirim, sağlık personelinin uyumunu arttırmaya yönelik ödül, tebrik veya ceza uygulamalarının da faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## Kaynaklar

1. Gozel MG, Hekimoglu CH, Gozel EY, et al. National Infection Control Program in Turkey: The healthcare associated infection rate experiences over 10 years. *Am J Infect Control* 2021; 49(7):885-892.
2. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). November 2015 Update - CRE Toolkit National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases Division of Healthcare Quality Promotion. 2015.
3. Önal U, Sipahi OR, Pullukçu H, et al. Retrospective evaluation of the patients with urinary tract infections due to carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *J Chemother* 2020;32(1):15–20.
4. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı (USHİESA) özet raporu. 2022 [cited 2023 Dec 8th]; Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/USHİESA\\_OZET\\_RAPORU\\_2022.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Raporlar/USHİESA_OZET_RAPORU_2022.pdf)
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Combined clonal and plasmid-mediated outbreak of carbapenemase-producing Enterobacteriales in Lithuania, ECDC: Stockholm; 2020. [cited 2023 Dec 12th]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/combined-clonal-and-plasmid-mediated-outbreak-carbapenemase-producing>
6. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Health Care Facilities. Geneva: World Health Organization. 2017 [cited 2023 Oct 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493061/>
7. Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing enterobacteriaceae and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant Enterobacteriaceae Toolkit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(7):810-817.
8. Hayden MK, Lin MY, Lolans K, et al. Prevention of colonization and infection by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1153–61.
9. Implementation manual to prevent and control the spread of carbapenem-resistant organisms at the national and health care facility level. Geneva: World Health Organization. 2019;(6)
10. Sönmezer MÇ, Tezer H, Parlakay A, et al. Control of a nosocomial outbreak due to multi drug resistant Pseudomonas aeruginosa in a pediatric intensive care unit. *Turk J Pediatr Dis* 2014;8(3), 124-128.

## Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinde çölyak hastalığı taraması ve çölyak farkındalığı çalışması

### *Celiac disease screening and awareness study in the students of Ege University Faculty of Medicine*

Pelin Ergün<sup>1</sup> Kenan Yiğit Yazar<sup>1</sup> Ruchan Sertoz<sup>2</sup> Serhat Bor<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Dünya genelinde yaklaşık %1'lik bir prevalansa sahip olan çölyak hastalığı, ülkemizde de sık görülmekte ancak tanıda gözden kaçabilmektedir. Asemptomatik çölyak hastalığının yetişkin bireylerde daha sık görülmesi de tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle çölyak hastalığının farkındalığını arttırmak ve hastalığının farkında olmayan bireylerin tanı almasını sağlamak amacıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde bir anket ve bilgilendirme çalışması düzenlenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp fakültesi öğrencilerine uygulanmıştır. Öğrencilere yüz yüze ya da çevrimiçi olarak çölyak tarama anketi yapılmıştır. Semptom pozitifliği olan kişiler gastroenteroloji kliniğine davet edilerek anemnezleri alınmış ve serumlarında çölyak antikorları incelenmiştir.

**Bulgular:** 539 tıp fakültesi öğrencisine ayrıntılı çölyak semptom anketi uygulanmıştır. Araştırma grubunun %21'inde semptom pozitifliği bulunmasına rağmen bu kişilerin yalnızca %31.8'i randevu alarak kliniğimize ziyaret gerçekleştirmiştir. Çalışma sonucunda çölyak ilişkili klinik bulgular ve riskler göstermelerine rağmen hiçbir hastada çölyak serolojisine rastlanmamıştır. Bu kişilerin ilerleyen dönemlerde semptom pozitifliği devam etmesi durumunda tekrar kliniğe davet edilmeleri planlanmıştır. Ayrıca bu kişilerin çölyak dışı gluten intoleranslarının olabileceği düşünülmüştür. Verilerde 41 kişide anemi, 4 kişide büyüme gelişme geriliği, 125 kişide karında şişkinliğin, 102 kişide karın ağrısı, 75 kişide laktoz intoleransı, 164 kişide anksiyete, 54 kişide dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, 70 kişide adet düzensizlikleri, 60 kişide egzama, 36 kişide diş renklemeleri ve mine kaybı, 22 kişide tiroid hastalıkları, 2 kişide Tip 2 Diyabet, 1 kişide Tip 1 Diyabet ve 4 kişide Ailesel Akdeniz Ateşi olduğu bulunmuştur.

**Sonuç:** Ülkemizde tıp fakültesi öğrencileri arasında ilk defa gerçekleştirilen çölyak semptom taraması çalışmasının, ilerleyen dönemlerde merkez kampüs kapsamında genişletilerek tekrarlanması planlanmaktadır. Bunların dışında, yapılan bu çalışma ile tıp fakültesi öğrencilerinin sahip olduğu birçok hastalık ve tıbbi şikâyetin sıklıklarına yönelik veriler elde edilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Çölyak, tarama, gluten, gluten intoleransı, tıp fakültesi.

#### ABSTRACT

**Aim:** Celiac disease, which has a global prevalence of approximately 1%, is also common in our country; however, it can often go undiagnosed. The higher occurrence of asymptomatic celiac disease in adult individuals further complicates diagnosis. Therefore, with the aim of increasing awareness of celiac disease and ensuring that individuals unaware of the disease receive a diagnosis, a survey and information campaign were organized within Ege University Faculty of Medicine.

Sorumlu yazar: Pelin Ergün

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,  
İzmir, Türkiye

E-posta: [pelinergun@yahoo.com](mailto:pelinergun@yahoo.com)

Başvuru tarihi: 25.10.2023

Kabul tarihi: 05.12.2023

**Materials and Methods:** Our study was applied to medical students at Ege University Faculty of Medicine. A celiac screening survey was administered to students face to face or online. People with positive symptoms were invited to the gastroenterology clinic, their anamnesis was taken, and celiac antibodies were examined in their serum.

**Results:** A detailed celiac symptom questionnaire was administered to 539 medical school students. Although 21% of the research group had positive symptoms, only 31.8% of these people made an appointment and visited our clinic. The study found that, despite showing clinical symptoms and risk factors associated with celiac disease, none of the patients had celiac serology. These individuals are planned to be invited to the clinic again if they continue to exhibit positive symptoms in the future. Additionally, it is considered that these individuals may have non-celiac gluten intolerance. The data revealed that out of 41 individuals, 4 experienced growth and developmental retardation, 125 had abdominal bloating, 102 reported abdominal pain, 75 were diagnosed with lactose intolerance, 164 showed symptoms of anxiety, 54 were identified with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), 70 had irregular menstrual cycles, 60 suffered from eczema, 36 exhibited tooth discoloration and enamel loss, 22 were diagnosed with thyroid disorders, 2 had Type 2 Diabetes, 1 had Type 1 Diabetes, and 4 were identified with Familial Mediterranean Fever.

**Conclusion:** This celiac symptom screening study, which is conducted for the first time among medical faculty students in our country, is planned to be expanded and repeated in the central campus in the future. In addition, this study has provided data on the frequencies of many diseases and medical complaints that medical faculty students may have.

**Keywords:** Celiac, screening, gluten, gluten intolerance, medical faculty.

## GİRİŞ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten tüketimiyle tetiklenen, spesifik serolojik ve histolojik bulguları olan otoimmün bir hastalıktır (1). Çölyak hastalığı, ince bağırsak mukozasında inflamasyonun dışında intestinal ve ekstra intestinal birçok bulgusu olan hatta bazen asemptomatik olabilen çeşitli klinik prezantasyonlara sahiptir (2). Çölyak hastalığının günümüzde tek tedavisi tam glutensiz diyettir. Tedavi edilmezse; malabsorbsiyon, büyüme gelişme geriliği, anemi, vitamin ve mineral eksiklikleri, otoimmün hastalıklar, osteoporoz, infertilite, depresyon, lenfoproliferatif hastalıklar, gastrointestinal maligniteler gibi patolojiler sıklıkla görülmektedir (3–6). Bu sebeple çölyak farkındalığının artırılması, bu kişilerin tanı ve tedaviye ulaşmaları oldukça önemlidir.

Yapılan global prevalans çalışmalarında çölyak hastalığının prevalansı; antikorlara bakıldığında (seroprevalans) %1,4, biyopsiyle doğrulandığında ise %0,7'dir (7). Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda prevalans; okul çağındaki sağlıklı çocuklarda %0,47, erişkinlerde ise %0,99 olarak bulunmuştur (8, 9).

2262 Tıp Fakültesi öğrencisi bulunan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (EÜTF) 2022-2023 yılında yalnızca 2 öğrencide çölyak tanısı olduğu bilinmektedir. Ancak çölyak prevalansının yaklaşık %1 olması sebebiyle ~22 öğrencide çölyak

olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sebeple Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi "Çölyak Farkındalığını Arttırma" Özel Çalışma Modülü (ÖÇM) kapsamında tıp fakültesi kampüsünde bulunan öğrencilere çölyak semptom taramalarının yapılması, semptomlar açısından pozitif bulunan kişilerin çölyak antikorlarına bakılarak tanı konulması ve hastalığın farkındalığının artırılması amaçlanmıştır. Ayrıca ÖÇM öğrencilerinin çölyak tanı kriterleri ve tedavisi hakkında bilgi sahibi olmaları, anemnez alma becerilerinin gelişmesi, görsel sunum ve raporlama hakkında pratik yapmaları amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma yöntemi tanımlayıcı olan bu çalışmanın bağımsız değişkenleri öğrencilerin cinsiyet, yaş, boy, kilo, sınıf ve ailesinden birinin çölyak tanısının olmasıdır. Öğrencilerin sağlık geçmişleri, çölyak tanılarının olup olmaması, şu an glutensiz diyetle olup olmamaları ve verecekleri klinik cevaplar ise bağımlı değişkenlerdir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ÖÇM kapsamında Prof. Dr. Serhat Bor yönetiminde, 12 öğrencinin görev aldığı 8 haftalık bir çalışma planlanmıştır. İlk iki hafta, öğrencilere Çölyak hastalığına dair eğitimler verilmiş ve semptom taramasında kullanılacak anket soruları hazırlanmıştır. 3. Hafta öğrenciler yakın çevrelerine bu anketleri uygulayarak soruların anlaşılabilirliği, anketin



uygulanabilirliğine yönelik veriler toplamıştır. 4. ve 5. Haftalar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi kampüsünde bulunan öğrenciler ile yüz yüze anket görüşmeleri yapılmıştır. Yüz yüze görüşmelerin uzun süreli olması ve istenen sayıya ulaşılamaması nedeniyle anket formu çevrimiçi platformlara yüklenerek 6. Haftadan itibaren semptom taramaları çevrimiçi ortamlarda yapılmış ve pozitif semptomu olan kişilere öğrenciler tarafından tek tek ulaşılarak semptomlar doğrulanmıştır. Bu süreçte çevrimiçi anketlere katılımın artırılması amacıyla kampüs çevresinde 25 adet farkındalık afişi asılmış ayrıca dersler öncesinde amfilerde Tıp Fakültesi öğrencilerine duyurular yapılmıştır (Şekil-1).

Çölyak tarama testi 20 klinik ve demografik sorudan oluşmaktadır. Anket sonuçlarında aşağıdaki cevaplar öncelikli olarak göz önünde bulundurulmuştur:

- Ailede çölyak tanılı birey olması
- Tip 1 DM varlığı
- Dermatitis herpetiformis
- %10 kilo kaybı olanlar
- Açıklanamayan karaciğer problemleri
- Gastrointestinal semptomlar (reflü ve yellenme hariç)
- Vitamin eksiklikleri (D vitamini hariç)
- Anemi
- Malnutrisyon
- Büyüme gelişme geriliği
- Osteopeni
- İlk adet yaşı 16'dan geç olanlar
- Tanılı tiroid hastalıkları
- Turner sendromu
- Glutensiz diyetten fayda görenler

Araştırma evreni 2262 EÜTF öğrencisidir. Araştırma örnekleme gelişigüzel yapılmıştır. Çalışma sınırlılığı olasılığa dayanan örnekleme yöntemi kullanılmamasıdır. İstatistiksel analizde ortalama standart sapma ve sayı yüzde olarak verilmiştir. Çalışma sonunda toplamda 539 kişiye ulaşılmıştır ve anket sonuçları değerlendirilmiştir. Semptomları pozitif olan 113 kişi, anamnezlerinin alınması ve serumda çölyak antikorlarına bakılması amacıyla Gastroenteroloji kliniğine davet edilmiştir. Kliniğe gelen semptom pozitif hastalarının serumları "Doku Transglutaminaz (TTG) IgA (Eliza), Anti-Deamidated Gliadin (DGP)

IgA ve total IgA" bakılması için EÜTF İmmünoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Uyguladığımız anket doğrultusunda sorulan sorular şu şekildedir (Tablo-1).

## BULGULAR

Çalışmamızın onayı Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul'undan 23-10T/32 numarası ile alınmıştır. Onayın ardından 8 haftalık ÖÇM programında toplamda 539 kişiye anket yapılmıştır. Daha önce çölyak tanısı alan 1 erkek öğrenci bulunmaktadır. Tanı alan kişi endoskopi, kan tahlili ve doktor muayenesi ile tanı aldığını belirtmiştir.

Yapılan anketlerde kişilerden 282'i kadın, 255'i erkektir, 2 kişi ise cinsiyetini belirtmemiştir. Katılanların yaş ortalaması  $21,58 \pm 3,2$  yıl ve ortalama vücut kitle indeksleri ise  $22,59 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur (Tablo-2).

10 kişinin 1. Derece akrabalarında, 11 kişinin kuzeninde, 2 kişinin halasında, 1 kişinin ise dayısında çölyak tanısı olduğu bulunmuştur. Son 6 ay içinde sürekli olarak glutensiz diyet uygulayan kişi sayısı 1 (çölyak tanısı olan kişi), ara sıra uygulayan kişi sayısı ise 5 olarak bulunmuştur. Glutensiz diyetin uygulanma sebepleri 1 kişide önceden çölyak tanısı olması, 2 kişide faydalı olduğunu duymuş olması, 3 kişide ise bazı şikayetlerinin bulunması iken; diyetten fayda gören kişi sayısı 5, görmeyen kişi sayısı ise 1 olarak bulunmuştur.

Verilen semptomlardan %12'si "Laboratuvar tetkikleri ile saptanmış ciddi vitamin eksiklikleri", %7'si "Sebebi bulunamayan kansızlık (anemi)", %4'ü "Yetersiz beslenme (malnutrisyon)", %1'i "Büyüme gelişme geriliği" ve %76'sı ise bu şikayetlerin hiçbiri olmadığı şeklinde cevaplanmıştır (Şekil-2). Gastrointestinal sistem ile ilgili sorularda, öğrencilerin %14'ü "Karında şişkinliğin", %12'si "Karın ağrısının", %10'u "Karında gerginliğin", %9'u "Laktoz intoleransının", %7'si "Aşırı yellenmenin", %5'i "Reflünün", %5'i "Müzmin (kronik) kabızlığın", %4'ü "Müzmin (kronik) ishalin", %2'si "Kötü kokulu dışkıların", %1'i "Son 6 ayda istemsiz şekilde yüzde 10'dan fazla kilo kaybının" varlığından bahsederken, öğrencilerin %31'i ise hiçbirinin olmadığını belirtmiştir (Şekil-3).

**Tablo-1.** Anket soruları.

<p><b>1) Cinsiyetiniz nedir?</b> -Kadın -Erkek -Diğer</p> <p><b>2) Yaşınız kaçtır?</b></p> <p><b>3) Vücut ağırlığı (kilogram cinsinden) ve boyunuz (santimetre cinsinden) kaçtır?</b></p> <p><b>4) Daha önceden çölyak tanısı aldınız mı?</b> -Evet -Hayır</p> <p><b>5) Daha önce çölyak tanısı aldıysanız, hangi yöntemle tanı aldınız?</b> -Endoskopi -Biyopsi -Kan tahlili -Doktor muayenesi</p> <p><b>6) Birinci derece akrabalarınızda (ebeveyn, kardeş, çocuk) çölyak tanısı almış kimse var mı? [Diğer akrabalarınızda (teyze, dayı, kuzen, hala gibi) varsa lütfen belirtin]</b> -Evet -Hayır</p> <p><b>7) Son 6 ay içinde sürekli olarak tamamen glutensiz bir diyet uyguladınız mı?</b> -Evet, uyguladım -Hayır, uygulamadım -Ara sıra uyguladım</p> <p><b>8) Eğer glutensiz diyet uyguladıysanız bunu niçin uyguladınız?</b> -Daha önceden çölyak tanısı aldım -Faydalı olduğunu duydum -Bazı şikayetlerim vardı</p> <p><b>9) Diyetten fayda gördünüz mü?</b> -Evet, gördüm -Hayır, görmedim</p> <p><b>10) Lütfen aşağıdaki durumlardan sizde bulunanları işaretleyiniz.</b> -Laboratuvar tetkikleri ile saptanmış ciddi vitamin eksiklikleri -Sebebi bulunamayan kansızlık (anemi) -Yetersiz beslenme (malnütrisyon) -Büyüme gelişme geriliği</p> <p><b>11) Lütfen aşağıdaki durumlardan sizde bulunanları işaretleyiniz.</b> -Karın ağrısı -Karında şişkinlik -Karında gerginlik -Laktoz intoleransı -Müzmin(kronik) ishal -Müzmin(kronik) kabızlık -Aşırı yellenme -Müzmin(kronik) kusma -Kötü kokulu dışkı -Son 6 ay içinde istemsiz şekilde vücut ağırlığının yüzde 10'undan fazla kilo kaybı -Açıklanamayan karaciğer problemleri -Lenfoma ya da ince bağırsak kanseri</p> <p><b>12) Lütfen aşağıdaki durumlardan sizde bulunanları işaretleyiniz. (Tanısı doktor tarafından konulmuş olanlar)</b> -Kaygı, endişe, tedirginlik (anksiyete) -Müzmin (kronik) baş ağrısı ya da migren -Sinirlilik, öfke (İrritabilite) -Depresyon -Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) -Ataksi (kas koordinasyonunda sıkıntılar) -Beyin sisi (Bulanık zihin) -Sara (Epilepsi)</p>
---

**13) Lütfen aşağıdaki durumlardan sizde bulunanları işaretleyiniz.**

- Kemik ya da eklem ağrısı
- Fibromiyalji ya da kas ağrısı
- Eklem iltihabı (artrit)
- El ve ayaklarda uyuşma ya da yanma (periferik nöropati)
- Osteopeni (doktor tanımlı kemik zayıflaması)

**14) Lütfen aşağıdaki durumlardan sizde bulunanları işaretleyiniz.**

- İlk adet yaşınının 16'dan geç olması
- Adet düzensizlikleri
- Kısırlık
- Düşük

**15) Lütfen aşağıdaki durumlardan sizde bulunanları işaretleyiniz.**

- Ciltte içi su toplamış kabarıklıklar bulunması (dermatitis herpetiformis)
- Saçlarda hızlı ve anormal dökülme
- Ağızda tekrarlayan aft ve/veya ülser
- Diş renklenmeleri ve mine kaybı
- Egzama
- Vücut kıllarında seyrekleşme

**16) Bilinen müzmin(kronik) bir gastroenterolojik hastalığınız var mı?**

- Otoimmün hepatit
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Kronik pankreatit
- İrritabl bağırsak sendromu
- Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
- Primer biliyer siroz
- Primer sklerozan kolanjit

**17) Bilinen müzmin(kronik) bir endokrinolojik hastalığınız var mı?**

- Tip 1 diyabetes mellitus
- Tiroid hastalıkları (Hashimoto, Graves gibi)
- Addison hastalığı

**18) Bilinen müzmin(kronik) bir romatolojik hastalığınız var mı?**

- Jüvenil idiyopatik artrit
- Romatoid artrit
- Skleroderma
- Sjögren Hastalığı
- Sistemik Lupus Eritamatozus

**19) Bilinen başka bir müzmin(kronik) hastalığınız var mı?**

- Psöriazis(sedef)
- İdiyopatik dilate kardiyomyopati
- IgA nefropati (Berger hastalığı)
- Multiple skleroz (MS)
- Turner sendromu
- Williams sendromu
- Down sendromu

**Tablo-2.** Demografik veriler.

<i>Katılımcılar</i>	
<i>Cinsiyet</i>	n = 282 (Kadın) n = 255 (Erkek) n = 2 (Cinsiyet belirtmemiş)
<i>Yaş ortalaması</i>	21,58 ± 3,2 yıl
<i>Vücut kitle indeksi</i>	22,59 ± 3,8 kg/m <sup>2</sup>

Psikiyatrik veriler sunan sorularda katılımcıların "Kaygı, endişe, tedirginliğin (anksiyete)" %22'sinde, "Müzmin (kronik) baş ağrısı ya da migren" %10'nunda, "Depresyon" %8'inde, "Sinirlilik, öfke (İrritabilite)" %8'inde, "Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB)" %7'inde, "Beyin sisi (Bulanık zihin)" %2'sinde, "Ataksi (kas koordinasyonunda sıkıntılar)" %1'inde, katılımcıların %42'sinde ise hiçbirinin olmadığı bulunmuştur (Şekil-4). İskelet-kas sistemi ile ilgili sorularda katılımcılardan %13'ü "Kemik ya da eklem ağrısının", %10'u "Fibromiyalji ya da kas ağrısının", %3'ü "El ve ayaklarda uyuşma ya da yanmanın (periferik nöropati)", %1'i "Eklem iltihabının (artrit)" ve %73'ü ise hiçbir semptomunun olmadığını belirtmiştir (Şekil-5). Jinekolojik veriler içeren sorularda, öğrencilerin %38'sinde "Adet düzensizliklerinin", %2'sinde "İlk adet yaşının 16'dan geç olmasının" ve %60'ında ise hiçbirinin olmadığı ortaya konmuştur.

Dermatolojik veriler ile ilgili sorulara bakıldığında, öğrencilerden %11'i "Saçlarda hızlı ve anormal dökülmenin", %10'u "Egzamanın", %8'i "Ağızda tekrarlayan aft ve/veya ülserin", %6'sı "Diş renklenmeleri ve mine kaybının", %1'i "Ciltte içi su toplamış kabarıklıklar bulunmasının (dermatitis herpetiformis)", %1'i "Vücut kıllarında seyrekleşmenin" ve %63'ü ise bu semptomların hiçbirinin olmadığı bulunmuştur (Şekil-6).

Gastrointestinal kronik hastalıklar sorulduğunda 19 kişinin İrritabl Bağırsak Sendromu, 4 kişinin gastrit, 3 kişinin Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, 2 kişinin İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, 2 kişinin Gilbert Sendromu, 2 kişinin Safra asidi malabsorbsiyonu, 1 kişinin kronik pankreatit, 1 kişinin otoimmün hepatiti olduğu bulunmuştur (Şekil-7). Endokrinolojik kronik hastalıklar sorulduğunda 22 kişinin Tiroid hastalıklarına (Hashimoto, Graves gibi), 2 kişinin Tip 2 Diyabete, 1 kişinin Tip 1 Diyabete, 1 kişinin Addison hastalığına, 1 kişinin ise Primer hiperaldosteronizme sahip olduğu bulunmuştur (Şekil-8). Romatolojik hastalıklara bakıldığında 4 kişide Ailesel Akdeniz Ateşi, 1 kişide Behçet hastalığı, 1 kişide Romatoid artrit, 1 kişide tanımlanmamış bağ doku hastalığı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca 7 kişinin Psoriasis (Sedef), 4 kişinin astım, 3 kişinin alerjik rinit, 2 kişinin hiperhidroz, 1 kişinin Turner sendromu, 1 kişinin Multipl Skleroz, 1 kişinin bronşiektazi, 1 kişinin Beta talasemi minör, 1 kişinin osteokondrom, 1 kişinin avasküler nekroz, 1 kişinin lakrimal bez

bozukluğu-konjonktivit hastalığına sahip olduğu bulunmuştur.

Elde edilen anket yanıtları doğrultusunda 116 kişi tetkiklerinin yapılması amacıyla kliniğimize davet edilmiştir. Bu davetler sonucu 36 kişi kan tahlili vermiş ve bu tahlillerde "Doku Transglutaminaz (TTG) IgA (Eliza), Anti-Deamidated Gliadin (DGP) IgA ve total IgA" değerlerine bakılmıştır. Tahliller sonunda hiç kimsede çölyak ilişkili antikorlarda referans dışı değer saptanmamıştır.

Çalışma sonunda ÖÇM'de görev alan 12 öğrenciden alınan başlıca geri bildirimler şu şekildedir:

- Anket ve anamnez becerilerimin gelişmesine katkıda bulunmuştur (%100 - 12 öğrenci)
- Bilimsel bir çalışma yürütmenin zorlukları ve bu zorlukların nasıl aşılabileceğime yönelik tecrübe elde edilmesini sağlamıştır (%91 - 11 öğrenci)
- Anket sürecinde fakülte içinde insanların çölyak hastalığına yönelik farkındalıkları artmıştır (%83 - 10 öğrenci)

**EGE Ü. TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNE YÖNELİK ÇÖLYAK FARKINDALIK ANKETİ**

Çölyaklı olup tanı alanlar (%)

**YA SEN DE BURADAYSAN?**

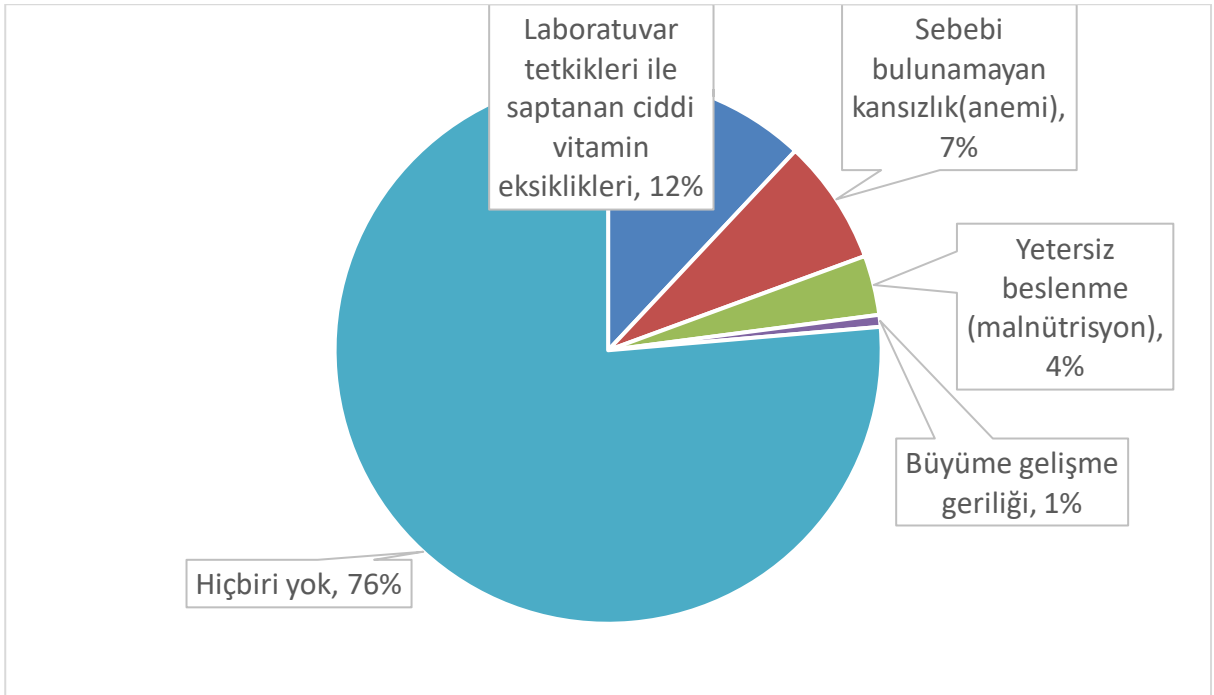
Çölyaklı olup tanı almayanlar

Ankete katılmak için

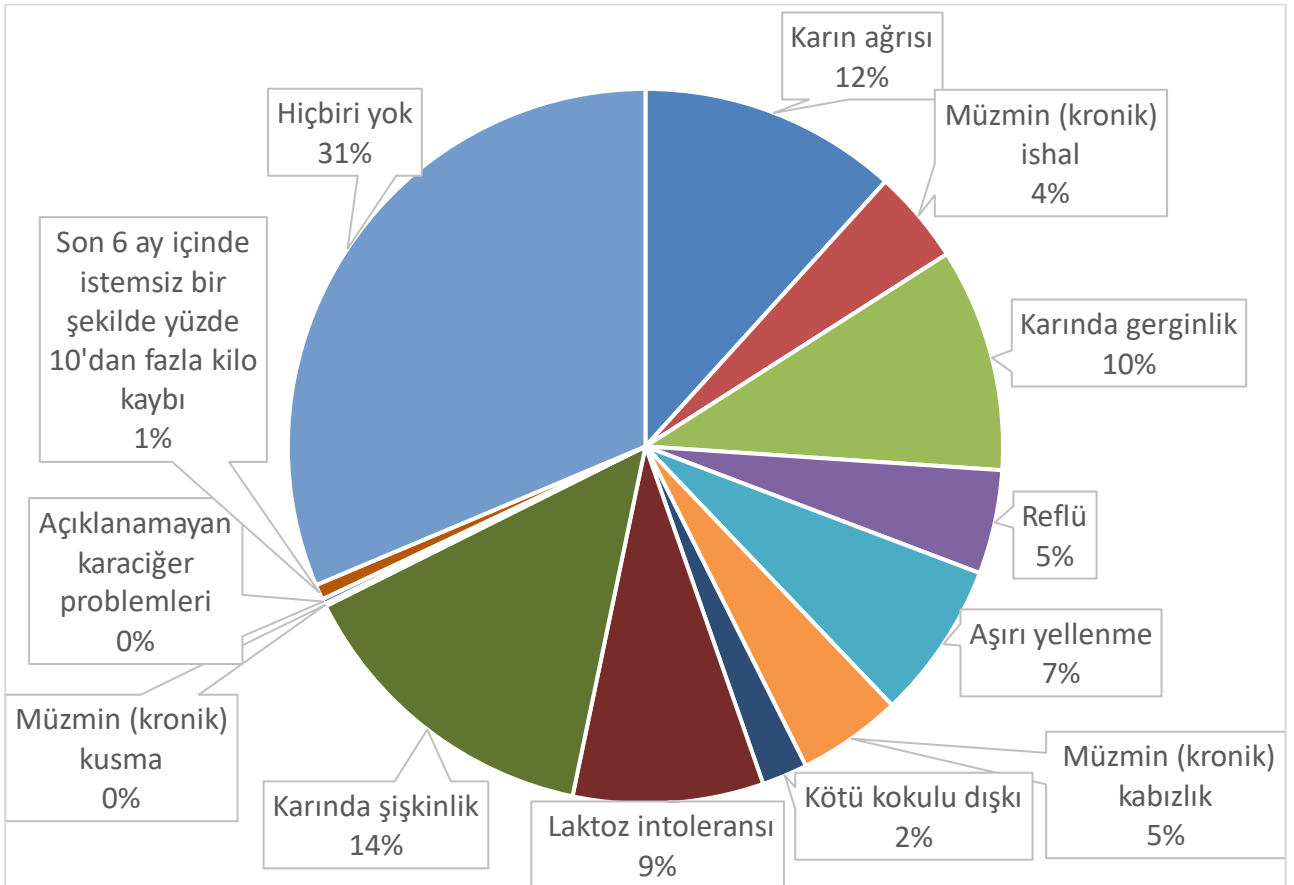
"Çölyak Farkındalık" ÖÇM'si Prof. Dr. Serhat BOR ve Prof. Dr. Rüçhan SERTÖZ tarafından yürütülmektedir.

Ankete verilen yanıtlar bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacaktır. Verilen yanıtlar sonrasında gerekli görüldüğü takdirde ve gönüllülük esasıyla muayene ve tetkikler yapılacaktır.

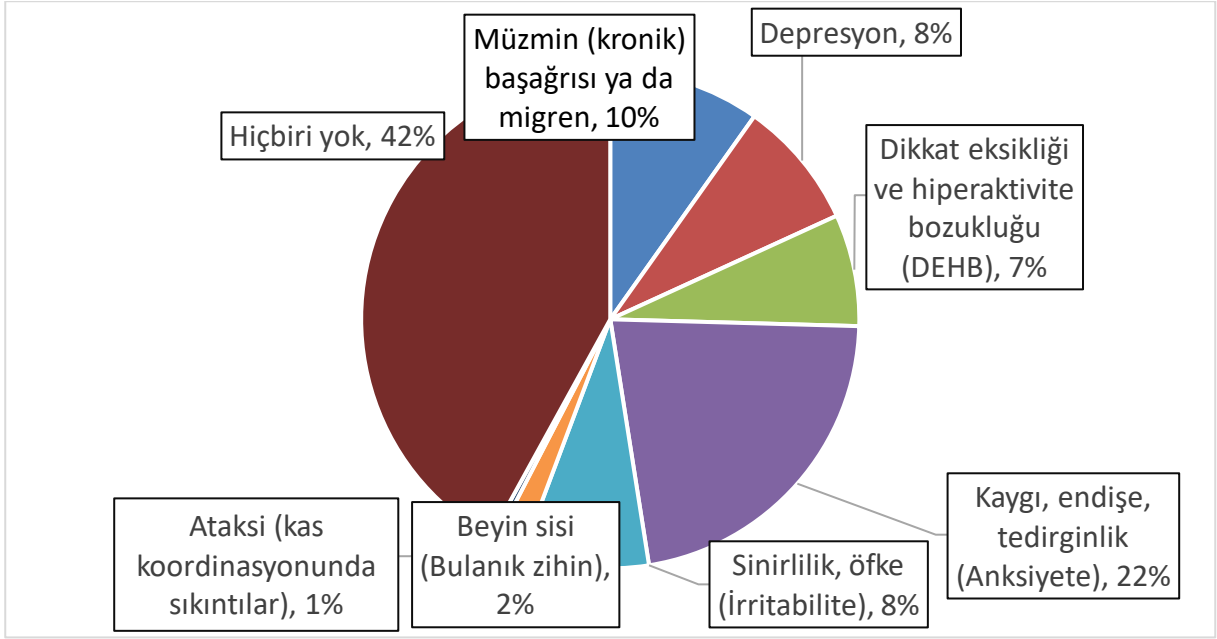
Şekil-1. Fakülte çevresinde asılan afiş örneği.



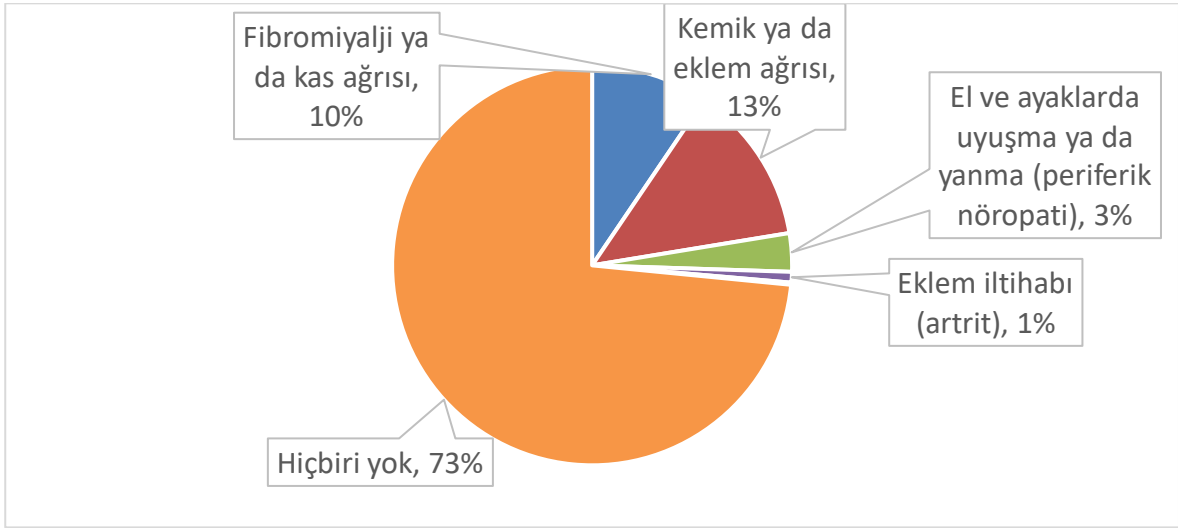
Şekil-2. Araştırma grubunun çölyak hastalığı şikayetlerinin dağılımı.



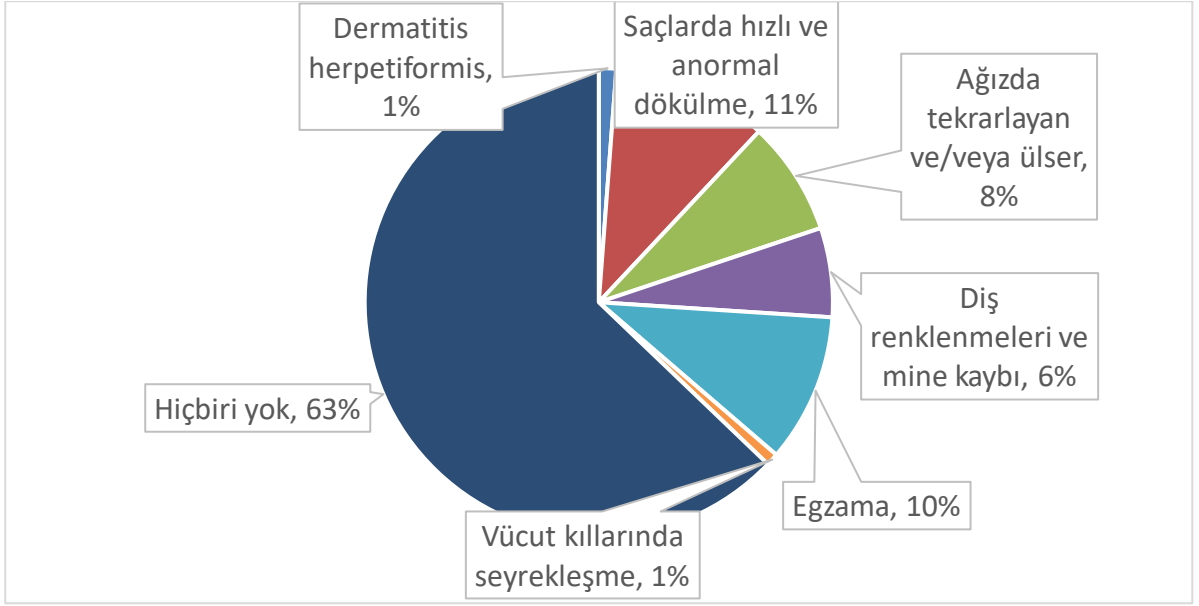
Şekil-3. Araştırma grubunun gastroenterolojik yakınmalarının dağılımı.



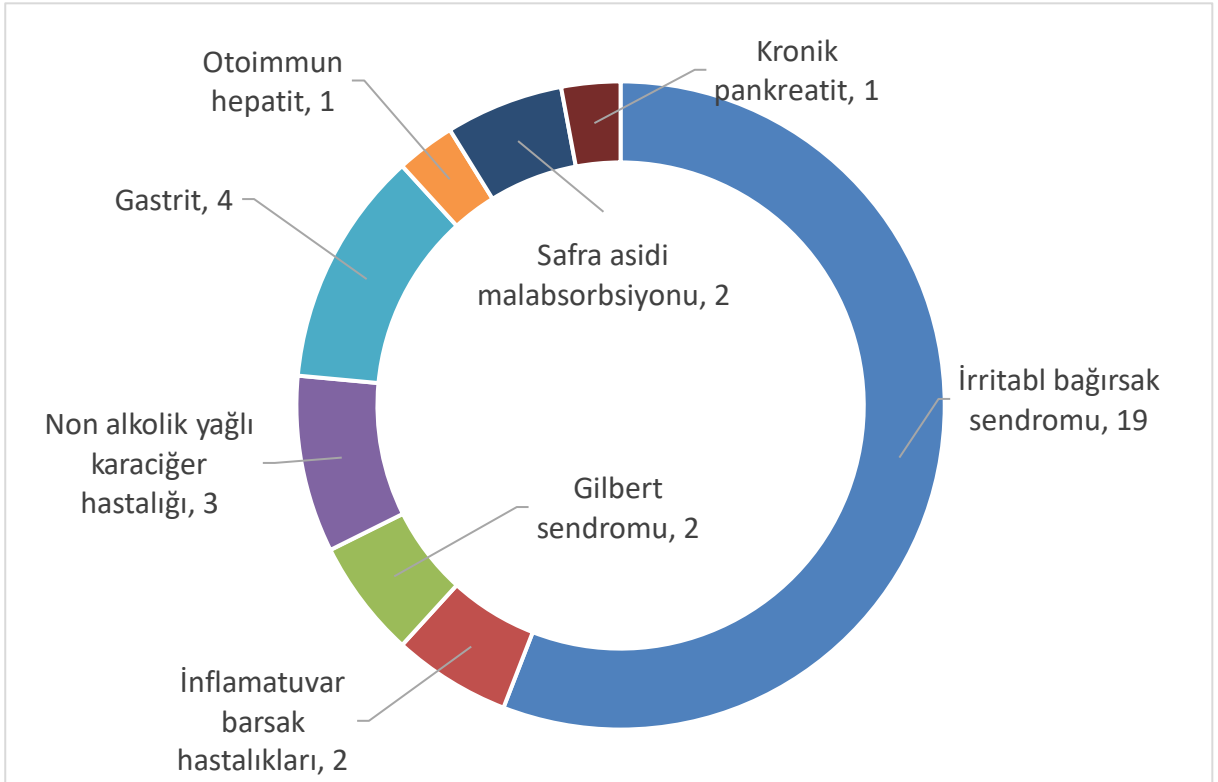
**Şekil-4.** Araştırma grubunun nörolojik ve psikiyatrik yakınmalarının dağılımı.



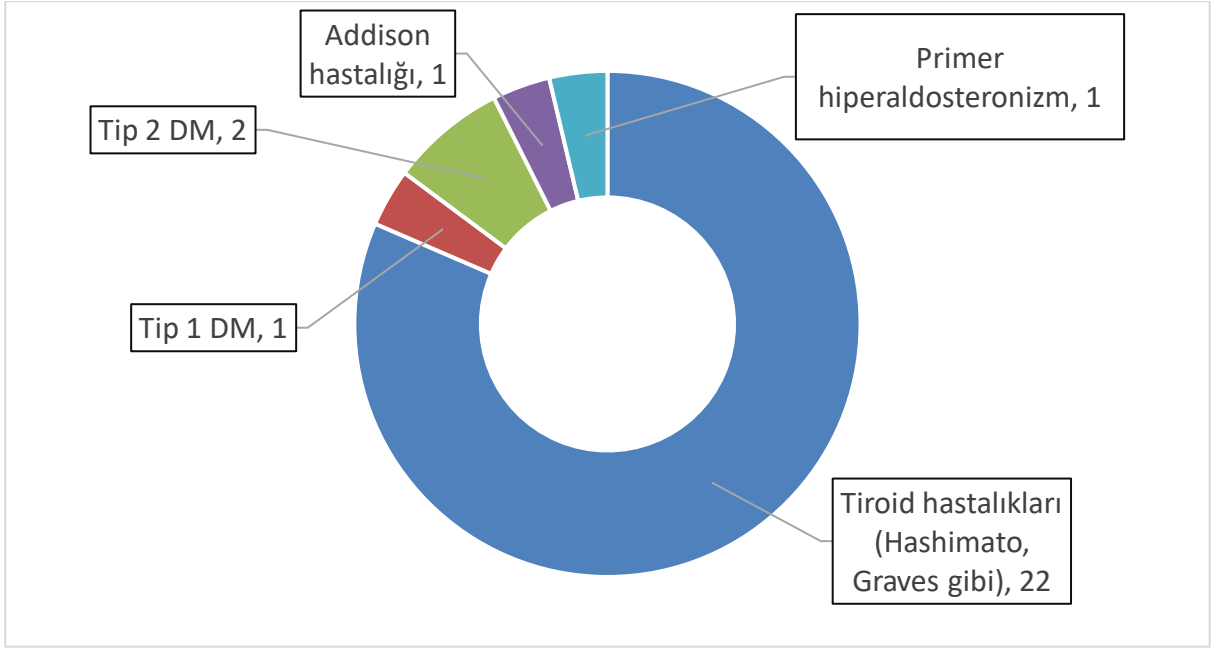
**Şekil-5.** Araştırma grubunun kas iskelet sistemiyle ilişkili yakınmalarının dağılımı.



**Şekil-6.** Araştırma grubunun dermatolojik yakınmalarının dağılımı.



**Şekil-7.** Araştırma grubunun bilinen gastroenterolojik hastalıklarının sayısı.



Şekil-8. Araştırma grubunun bilinen endokrinolojik hastalıklarının sayısı.

## TARTIŞMA

Dünya genelinde sık görülen bir halk sağlığı problemi olan çölyak hastalığının global prevalansı 2018 yılında yapılan bir meta-analizde %1,4 olarak bulunmuştur (7). Ancak semptomların çeşitliliği, hastalığa spesifik olmaması ve yalnızca çocukluk döneminde görülen bir hastalık algısı nedeniyle toplumda tanı alamayan birçok çölyak hastası bulunmaktadır. Tanı alınamaması ve glutensiz bir diyet uygulanmaması nedeniyle hastaların hayat kaliteleri önemli ölçüde bozulmakta; hastalığın yarattığı kronik inflamasyon ve beslenme bozukluğu sonucunda daha ciddi hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Toplumda görülme sıklığı bu kadar yüksek olmasına rağmen, sağlık çalışanları arasında bile yeterli bilgiye sahip olan kişi sayısı çok azdır. Yapılan bu çalışma, ülkemizde özellikle yetişkinlerde farkındalığın artırılması, yetişkinlerde çölyak taraması örneği sunması ve tıp fakültesi öğrencilerine yönelik yapılan ilk çalışma olması yönüyle bir pilot çalışma özelliği göstermektedir. Ayrıca sağlık çalışanlarının çölyak hastalığına karşı bilgi düzeylerinin artmasında önemli bir farkındalık çalışması da olmuştur.

Ülkemizde çölyak tanısı alan kişi sayısının az olması nedeniyle üniversiteler, fabrikalar gibi toplu yemekhanelerin bulunduğu yerlerde glutensiz gıdaya ulaşılması daha da zorlaşmaktadır. Yaşanılan bu zorluk ise hasta bireylerin yaşam

kalitelerinin, iş ve eğitim alanlarında verimlerinin düşmesine yol açmaktadır.

Ayrıca bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri arasında yeni bir çölyak tanısı saptanamamış olsa da soru formları içerisindeki ayrıntılı anamnez sonuçları, öğrencilerin demografik verileri ile gastrointestinal, nörolojik, dermatolojik, endokrinolojik, romatolojik vb. hastalıkları hakkında da ayrıntılı bilgi sunma imkanı vermiştir. Tıp fakültesi öğrencileri arasında yapılan tarama çalışmamız bu yönü ile de toplum sağlığı açısından önemli veriler ortaya koymuştur. Yetişkin çölyak hastalarının çoğunluğu başlangıçta kilo kaybı ve gastrointestinal yakınmalara sahiptir (10). En sık görülen gastrointestinal semptomlar ise sıklık sırasına göre; diyare, karında şişkinlik, aftöz stomatit, kabızlık ve gastroözofageal reflü hastalığı şeklinde sıralanmaktadır (11). Çalışmamızda aldığımız yanıtlara göre de karında şişkinlik, ishal, kabızlık, reflü hastalığı oldukça sık görülmektedir. Ancak bu semptomlar yalnızca çölyak hastalığı ile ilişkili değildir. Yapılan bir çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinin %34' ünün Roma IV kriterlerine göre Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem hastalıklarına sahip olduğu gösterilmiştir (12). Genel olarak üniversite öğrencilerinin %15,8' inin karında şişkinlik yakınmasına sahip olduğu bilgisine ulaşılmıştır (12). Çalışmamızın da tıp fakültesi öğrencilerini hedef aldığı göz önüne alınırsa elde edilen sonuçlarda çölyak hastalığı pozitif olan



öğrenci olmamasına rağmen bu semptomların sık görülmesinin bir sebebi bu olabilir.

Çölyak hastalığı, glutenle ilişkili olarak; çapraz reaksiyon gösteren antikorlar, immün kompleks birikimi, direkt nörotoksinite ve bazı ciddi vakalarda malnütrisyon ve vitamin eksikliklerine bağlı olarak nörolojik tutulum yapabilmektedir (13). En sık görülen yakınmalardan bazıları; serebellar ataksi (14), periferik nöropati (15, 16), epilepsi (17), baş ağrısıdır (18), ayrıca baş ağrısının sıklık ve şiddetinin glutensiz diyetle birlikte azaldığı gözlenmiştir. Tıp fakültesi öğrencileri arasında baş ağrısı sıklığı yüksektir (19). Sosyoekonomik durum ve tıp fakültesi gibi stres faktörünün yoğun olduğu bir eğitim alanının etkisi olabileceğini düşünmekteyiz (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada tıp fakültesi öğrencilerinde migren görülme sıklığının %12,6 olduğu bulunmuştur (20). Bizim anket sonuçlarımıza göre elde edilen sonuçlar da %13,5'tir.

Çölyak hastalığının prezantasyonları arasında; beyin sisi, depresyon, bipolar bozukluk, anksiyete, irritabilite, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi durumlar da bulunmaktadır (21–24). Tıp fakültesi eğitim sürecinin stresli bir periyod olduğu göz önüne alındığında bu durumun öğrenciler üzerinde olumsuz psikososyal etkilerinin olması öngörülebilir bir durumdur. Yapılan bir çalışmada son sınıf tıp fakültesi öğrencilerinin %57,6' sının depresyon, %74'ünün anksiyeteye sahip olduğu görülmüştür (25). Bu yüksek rakamların sebepleri araştırıldığında ağır sınav takvimi, ders geçme kaygısı, ailelerin beklentilerini karşılama çabası gibi durumların etkili olduğu fark edilmiştir (26, 27).

Çölyak hastalığı, reproduktif sistem üzerinde de olumsuz etkilere sahip olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada çölyak hastası genç kadınlarda; 15 yaşından sonra adet görmeye başlama oranının %43, 17 yaşından sonra başlamanın ise %7.6 olduğu görülmüştür (28). Ayrıca çalışmadaki hastaların %61.3'ünün düzensiz menstrüel sikluslarının olduğuna ulaşılmıştır (28). Bir başka çalışmada ise çölyak hastalarının açıklanamayan infertilite, tekrarlayan düşükler ve intrauterin büyüme gelişme geriliği açısından normal topluma göre çok daha yüksek riske sahip olduğu bulunmuştur (29). Literatüre bakıldığında menstrüel siklus düzensizliklerinin yaş, meslek, yaşanan bölge gibi faktörlere göre %5 ile %35.6 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (30). Yapılan bir çalışmada premenopozal kadınlarda adet düzensizliklerinin; sigara kullanımı, paket yılı öyküsü ve stres düzeyiyle oldukça ilişkili olduğu

bulunmuştur (31). Çalışmamızdaki katılımcıların çölyak hastası olmamasına rağmen adet düzensizliklerinden yakınması bunlarla ilişkili olabilir.

Ankete katılan bireyler arasında hipotiroidinin de yaygın olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 65 yaş altı bireylerde hipotiroidi prevalansının %37.9 olduğu belirtilmiştir (32). Ayrıca bir çalışmada çölyak hastalığı ve otoimmün tiroit hastalığının birlikte görülme sıklığının %9.3 olduğu belirtilmiştir (33). Bu iki hastalığın toplumda sık görülmesi de bu ortak prevalansı arttırmaktadır. Ayrıca çölyak hastalığının klinik belirteçlerinden biri olan doku transglutaminaz enzim antikoruna birçok dokuda olduğu gibi tiroit bezinde de bol miktarda bulunabilir (34).

Yaptığımız çalışma sonucunda 539 kişilik anket grubunda ortalama 4-5 hasta bulunması beklenmekteydi. Anketlerde semptom pozitifliği belirlenen 110 kişinin tetkikler amacıyla davet edilmesine rağmen sadece 36 kişiden katılım olması; çölyak tanısı konulamamasında önemli bir etken olmuştur. Tetkiklere katılımın az olmasında özellikle 6 Şubat 2023 tarihinde gerçekleşen ve ülkemizde önemli sonuçlara sebep olan Gaziantep-Kahramanmaraş depremlerinin de etkili olduğu düşünülmektedir. Bu süreçte üniversitelerde eğitime kısa süreli ara verilmiş, ülke seferberlik ortamı oluşturulmuş ve öğrenciler memleketlerine ya da deprem bölgelerine yardım eden kuruluşlara gitmişlerdir.

Yetişkinlerde çölyak hastalığının saptanmasında serolojik olarak en sık bakılan test Anti doku transglutaminaz IgA'dır. Anti doku transglutaminaz IgA için çölyak duyarlılığı %98, Anti endomisyum IgA için %95 ve Anti-Deamidated Gliadin için ise %88'dir (35). Gastroenteroloji kliniğine gelen 36 kişide yapılan tetkiklerde hiç seroloji pozitif hasta bulunamamıştır. Ancak bu kişilerde ileri dönemlerde çölyak hastalığının bulunmayacağı anlamına gelmeyebilir. Çölyak hastalığı dönemsel olarak tetiklenebilen, diyet ve belli koşullara göre laboratuvar sonuçlarında değişiklikler olabilen bir hastalıktır (35, 36). Ayrıca erişkinlerde negatif serolojik bulgular ve villus atrofi olmaması da yaygındır (37). Bu nedenle tetkik edilen kişilerin ileri dönemlerde semptomlarının devam etmesi durumunda tekrar gastroenteroloji kliniğine davet edilmeleri planlanmaktadır. Ek olarak, çölyak dışı gluten intoleransı gibi durumlar çölyak hastalığıyla benzer semptomlar oluşturmasına rağmen laboratuvar ve klinik olarak bir sorun yaratmamaktadır (38). Semptom göstermelerine

rağmen klinik bulguların olmaması çölyak dışı gluten intoleransı ile açıklanabilir.

## SONUÇ

On iki ÖÇM öğrencisi ile gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda 539 tıp fakültesi öğrencisine ayrıntılı çölyak semptom anketi uygulanmıştır. Veriler doğrultusunda 110 kişi çölyak ön tanısı ile EÜTF Gastroenteroloji kliniğine davet edilmiş ancak yalnızca 36 kişi kliniğe başvurmuştur. Yapılan serum antikor taramalarında ise hiçbir hastada çölyak pozitifliği saptanmamıştır. Ancak çok sayıda öğrencide görülen çölyak benzeri semptomların çölyak dışı gluten intoleransı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bu prelininer çalışma ülkemizde daha önce benzeri yapılmamış öncü bir çölyak semptom tarama çalışmasıdır. Çalışmanın başında hedeflenen katılımcı sayısı daha fazla olmasına rağmen anketi çoğunlukla semptomu olan kişilerin yanıtlaması bu sayının daha fazla olmamasının bir nedeni olabilir. Önümüzdeki yıllarda, çalışma sürecinde geliştirdiğimiz anketi kullanarak taramaların sadece tıp fakültesi kampüsünde değil, merkez kampüs bünyesindeki fakültelerde yapılması planlanmaktadır.

Özel Çalışma Modülü, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2004 yılından beri yürütülmekte olan bir programdır. Bu program kapsamında öğrenciler geleneksel tıp müfredatı dışında, kendi ilgi alanlarına yönelik olan tıpla doğrudan veya dolaylı ilgili konularda, küçük gruplarla, öğretim üyeleriyle birlikte çalışmalar yapmaktadırlar. ÖÇM kapsamında çalışmada görev alan öğrencilerin anemnez ve hasta iletişimi konusunda tecrübe kazanmaları, bilimsel bir çalışmada bulunma fırsatı yakalamaları, çölyak hastalığına yönelik bilgilerinin pekişmesi ve hekimlik mesleklerinde toplumda sık rastlanılan ancak gözden kaçabilen çölyak gibi hastalıklara yönelik algı oluşması da çalışmanın diğer çıktıları olmuştur.

**Çıkar çatışması:** Yoktur.

**Teşekkür:** Çölyak farkındalığı Özel Çalışma Modülünde görev alan öğrenciler: Beyza Bozdemir, Muhammet Taha Bülbül, Cafer Çakar, Ayşe Çoban, Damla Demir, Tabriz Mammadli, Veysel Mercan, Zeynep Önem, Ertuğrul Oytun, Eylül Sağnak, Ezgi Tan'a ve eğitim desteğinden dolayı Schar Türkiye Beslenme Müdürü Dyt. İrem Erdem'e ve İmmünolojik testleri gerçekleştiren Uzman Dr. Mehmet SOYLU'ya teşekkür ederiz.

## Referanslar

1. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419–26.
2. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):75–9.
3. West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ*. 2004;329(7468):716–8.
4. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, Kelly TM, Rapp R, Rizk G, et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med*. 1997;157(9):1013–6.
5. Cosnes J, Cellier C, Viola S, Colombel JF, Michaud L, Sarles J, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):753–8.
6. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):8–21.
7. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(6):823–836.e2.
8. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1512–7.
9. Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(6):508–11.
10. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(38):8472.
11. Hujuel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):19–37.
12. Goyal O, Nohria S, Dhaliwal AS, Goyal P, Soni RK, Chhina RS, et al. Prevalence, overlap, and risk factors for Rome IV functional gastrointestinal disorders among college students in northern India. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(2):144–53.
13. Giuffrè M, Gazzin S, Zoratti C, Llido JP, Lanza G, Tiribelli C, et al. Celiac Disease and Neurological Manifestations: From Gluten to Neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24).

14. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis*. 2015;33(2):264–8.
15. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PHR, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology*. 2003;60(10):1581–5.
16. Mearns ES, Taylor A, Thomas Craig KJ, Puglielli S, Cichewicz AB, Leffler DA, et al. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(2).
17. Pennisi M, Bramanti A, Cantone M, Pennisi G, Bella R, Lanza G. Neurophysiology of the ‘Celiac Brain’: Disentangling Gut-Brain Connections. *Front Neurosci*. 2017;11.
18. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Lawden M, Davies-Jones GAB, Powell T, Smith CML. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology*. 2001;56(3):385–8.
19. Ghorbani A, Abtahi SM, Fereidan-Esfahani M, Abtahi SH, Shemshaki H, Akbari M, et al. Prevalence and clinical characteristics of headache among medical students, Isfahan, Iran. *J Res Med Sci*. 2013;18(Suppl 1):S24.
20. Balaban H, Semiz M, Senturk IA, Kavakci O, Cinar Z, Dikici A, et al. Migraine prevalence, alexithymia, and post-traumatic stress disorder among medical students in Turkey. *J Headache Pain*. 2012;13(6):459–67.
21. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C, et al. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(5):502–6.
22. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 SUPPL. 1).
23. Carta MG, Hardoy MC, Usai P, Carpinello B, Angst J. Recurrent brief depression in celiac disease. *J Psychosom Res*. 2003;55(6):573–4.
24. Yelland GW, Gregory Yelland CW. Gluten-induced cognitive impairment (“brain fog”) in coeliac disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:90–3.
25. Kumar B, Shah MAA, Kumari R, Kumar A, Kumar J, Tahir A. Depression, Anxiety, and Stress Among Final-year Medical Students. *Cureus*. 2019;11(3)
26. Alvi T AFRMKFA. Depression, Anxiety and Their Associated Factors Among Medical Students. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2010;20(2):122–6.
27. Rehmani N, Khan Q ul A, Fatima SS. Stress, Anxiety and Depression in students of a private medical school in Karachi, Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2018;34(3):696–701.
28. Bykova SV, Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of the etiotropic therapy. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(3):12-8 (Russian).
29. Tersigni C, Castellani R, De waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582–93.
30. Kwak Y, Kim Y, Baek KA. Prevalence of irregular menstruation according to socioeconomic status: A population-based nationwide cross-sectional study. *PLoS One*. 2019;14(3).
31. Bae J, Park S, Kwon JW. Factors associated with menstrual cycle irregularity and menopause. *BMC Womens Health*. 2018;18(1).
32. Öz Gül Ö, Şahin S, Cander S, Gül B, Kaan ÜNAL O, Akçali Ü, et al. Endokrinoloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Yaş ile Olan İlişkisinin İncelenmesi. *Uludağ Tıp Derg*. 2011;37(2):67-70.
33. Ventura A, Ronsoni MF, Shiozawa MBC, Dantas-Corrêa EB, Canalli MHB da S, Schiavon L de L, et al. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis: cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2014;132(6):364–71.
34. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. Gut-thyroid axis and celiac disease. *Endocr Connect*. 2017;6(4):R52–8.
35. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613.
36. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):1–18.
37. Losurdo G, Di Leo M, Santamato E, Arena M, Rendina M, Luigiano C, et al. Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? *World J Gastroenterol*. 2021;27(42):7233–9.
38. Barbaro MR, Cremon C, Wrona D, Fuschi D, Marasco G, Stanghellini V, et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*. 2020;12(12):3735.

## Operede edilmiş ve radyoterapi almış oligodendrogliom olgusunda nöbet ve hemiplejiyle prezente olan SMART sendromu

### *Subacute onset seizures and hemiplegia in an operated and radiated oligodendroglioma case: SMART syndrome*

Göktaş Dinçer<sup>1</sup>  Onur Tombak<sup>1</sup>  Figen Gökçay<sup>1</sup>   
Ahmet Acarer<sup>1</sup>  Ömer Kitiş<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## ÖZ

Radyoterapinin geç gecikmiş komplikasyonlarından olan SMART (Stroke-like Migraine Attacks after Radioation Therapy) sendromu; baş ağrısı, fokal nöbet ve nörolojik defisitler ile karakterize subakut gelişimli bir tablodur. Özgü radyolojik bulguları ile tanı konur.

Anaplastik oligodendrogliom nedeniyle 10 yıl önce radyoterapi öyküsü olan 58 yaşında erkek hasta subakut seyirli sol fokal başlangıçlı sekonder jeneralize nöbetler, baş ağrısı ve sol hemiparezi gelişmesi nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Biyokimya, beyin omurilik sıvısı ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile diğer tanılar dışlanan hastaya sağ frontoparietotemporal leptomeningeal giral kontrastlanma ve FLAIR’de hiperintens kortikal kalınlaşma saptanması sonucu SMART sendromu tanısı kondu ve steroid tedavisi uygulandı. Klinik ve radyolojik bulgularında belirgin düzelme oldu.

SMARTsendromu tedavisinde steroid tedavisi önerilmekle beraber tedavisiz olarak da tablonun kendini sınırladığı bildirilmiştir. Nadir görülmesi nedeniyle patogenezi ve nasıl yönetileceğine dair hala pek çok açıklanmamış nokta bulunmaktadır.

Radyoterapi almış tümör olgularında yıllar sonra gelişen progresyon durumunda olası tüm patolojiler dışlandıktan sonra SMART sendromu tanısı konması prognozu öngörme açısından önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Radyoterapi, nöbet, migren.

## ABSTRACT

*SMART syndrome is characterized with headache, seizures and focal neurologic deficits. Its diagnosis is based on specific imaging findings and exclusion of other possible diagnoses.*

*A 58-year-old male patient with subacute onset of left focal secondary generalized seizures, headache and left hemiparesis. Patient had a history of radiotherapy for anaplastic oligodendroglioma. Blood and cerebrospinal fluid examination showed no pathological finding. Magnetic resonance imaging (MRI) showed right frontoparietotemporal gyral leptomeningeal contrast enhancement and FLAIR hyperintense cortical thickening. A diagnosis of SMART was made and after steroid therapy the patient recovered clinically and radiologically.*

*Steroid therapy is recommended for SMART patients, however with or without corticosteroids, this disease is self-limiting. There are many unanswered questions about pathogenesis and management of SMART.*

*Diagnosing SMART in irradiated tumor cases with progression after years when other possible pathologies are excluded is important to predict the prognosis of the patient.*

**Keywords:** Radiotherapy, migraine, seizure.

Sorumlu yazar: Göktaş Dinçer

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: [dr.goktugdincer@gmail.com](mailto:dr.goktugdincer@gmail.com)

Başvuru tarihi: 22.05.2023

Kabul tarihi: 17.10.2023

## GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) ışınlanmasının komplikasyonları görülme zamanına göre akut (ilk 2 hafta), erken gecikmiş (2 hafta-6 ay) ve geç gecikmiş (6 ay sonrası) olarak üçe ayrılmaktadır (1). SMART sendromu radyoterapinin geç gecikmiş komplikasyonlarından biridir. Kranyal radyoterapi öyküsü olan hastalarda subakut başlangıçlı nöbet, baş ağrısı ve uzamış fokal nörolojik defisitlerle (hemiparezi, hemihipoestezi, homonim hemianopi, kortikal körlük, ihmal, afazi, vb.) karakterizedir. Görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile nöks, iskemi, hemoraji, SSS enfeksiyonu gibi tanılar dışlandıktan sonra spesifik MRG bulguları olan hastalarda SMART sendromu tanısı konabilir. SMART sendromu için spesifik radyolojik bulgu, defisiti açıklayan kortikal bölgede gri cevherde FLAIR'de hiperintens görünüm ve kalınlaşma ile beraber aynı bölgede giral leptomeningeal kontrastlanmadır (2-10).

## Olgu Sunumu

Bilinen hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan 49 yaşında erkek hasta 2013 yılında sağ paryetookspital anaplastik oligodendrogliom nedeniyle opere edilmiş ve ardından kemoterapi ve radyoterapi uygulanmış. Profilaktik levitirasetam başlanmış.

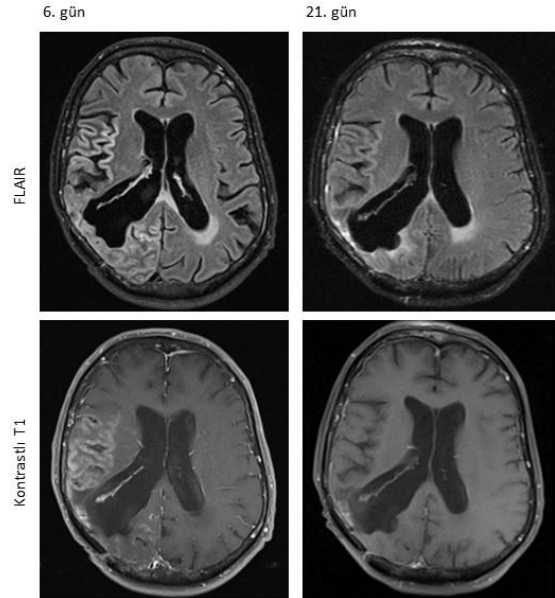
2017 yılında sol kolda atımlar şeklinde farkındalığın korunduğu fokal nöbeti olması nedeniyle çekilen elektroensefalografisinde (EEG) sağ sentroparyetal bölgeden kaynaklı şüpheli epileptik fokus saptanması ve kontrol MRG'sinde radyopatoloji saptanmaması üzerine levitirasetam 2000mg/gün dozuna yükseltilecek hasta 1,5 yıl nöbetsiz izlenmiş.

2019 yılında sağ hemikraniyal zonklayıcı baş ağrısı ile beraber sol kolda fokal klonik özellikte farkındalığın korunduğu nöbet ve nöbet sonrası sol yan güçsüzlüğü gelişmesi nedeniyle nöroloji servisine yatışı yapılmış. Muayenesinde sol homonim hemianopi, sol yanlı hemiparezi ve hemihipoestezi saptanmış. Bilgisayarlı tomografisinde postoperatif değişiklikler dışında patoloji saptanmayan hastanın kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasında, BOS kültürlerinde, limbik ensefalit panelinde özellik saptanmamış ve EEG'si bir öncekiyle benzer şekilde değerlendirilmiş. MRG'sinde radyasyona sekonder fokal lökoriazis dışında ek patolojik bulgu saptanmamış. Levitirasetam dozu 3000mg/gün'e çıkarılmış, lakozamid ve deksametazon eklenmiş. 7. Gün kontrol

MRG'sinde sağ insüler bölgede FLAIR sekansta kortikal gri cevherde ılımlı kalınlaşma ve kontrastlı T1 serilerde oldukça ılımlı giral kontrastlanma dışında ek patolojik bulgu saptanmamış. Nöbeti tekrarlamayan ve muayene bulguları gerileyen hastanın kontrol MRG'sinde bu bulguların kaybolması üzerine hasta taburcu edilmiş. Hasta 4 yıl nöbetsiz izlenmiş.

Hastada 2023 yılında farkındalığın bozulduğu sol kolda fokal başlayan ve jeneralize olan nöbet ve baş ağrısı ile sol yanlı hemiparezi nedeniyle tekrar nöroloji servise yatışı yapıldı. Sol homonim hemianopi ve sol yanlı hemiplejisi olan hastanın kan ve BOS biyokimyasında, BOS kültürlerinde, menenjit ensefalit panelinde patolojik bulgu saptanmadı. EEG'sinde sağda zemin ritmi yavaşlaması ve zemin ritminde amplitüd düşüklüğü saptandı. Lakozamid dozu artırılan hastada nöbet sıklığında azalma olmadı.

Bilgisayarlı tomografisinde postoperatif değişiklikler dışında ek bulgu saptanmadı. Kontrastlı kraniyal MRG ve perfüzyon MRG çekildi. Nüks izlenmeyen hastada sağ serebral hemisferde frontal, parietal ve temporal lobta yaygın leptomeningeal yer yer lineer ve yer yer mikronodüler tarzda kontrastlanma ile beraber FLAIR sekansta aynı bölgede kortikal gri cevherde hiperintens kalınlaşma saptandı (Şekil-1). Klinik ve görüntüleme bulguları ile SMART sendromu tanısı kondu.



**Şekil-1.** Semptom başlangıcının 6. gününde ve bulgular geriledikten sonra 21. günde çekilen FLAIR ve kontrastlı T1 görüntüleri.

Hastaya deksametazon 16mg/gün başlandı. Hastada nöbet tekrarı olmadı, nörolojik defisiti bazaline döndü ve radyolojik bulgular geriledi. Kortikosteroid tedavisi azaltılarak kesildi ve izleme alındı.

## TARTIŞMA

Hastalığın patogeneğinde anjiyogenetik ve vasküler mekanizmalar suçlanmaktadır. Vaskülaritesi etkilenmiş olan kortikal bölgedeki nöronların nöbete bağlı ya da bilinmeyen diğer nedenlere bağlı sitotoksik etkilere daha duyarlı olduğu ve uzamış nörolojik defisitlerin görülmesinin ve bulguların kortikal gri cevhere sınırlı kalmasının buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak hastalıkla ilişkili pek çok nokta henüz açıklanamamıştır (2-10).

2 hafta-3 ay sonunda hastaların çoğunda hem klinik hem radyolojik remiyon gelişir. Steroid

tedavisi önerilmektedir. Antihipertansif ve antiplatelet ajanların da faydalı olduğu düşünülmektedir. Hastalık nadiren tekrarlayabilir ya da kalıcı olabilir. Radyolojik bulgular, klinik bulgulardan 2-7 gün sonra ortaya çıkar. (2-10).

## SONUÇ

Kraniyal radyoterapi uygulanmış olan vakalarda subakut başlangıçlı nöbet, baş ağrısı ve nörolojik defisit geliştiğinde iskemi, hemoraji, nüks, SSS enfeksiyonu gibi tablolar dışlandıktan sonra spesifik radyolojik bulgular ile SMART tanısı konabilir. SMART tanısı gereksiz tanısal testlerin getireceği maddi ve psikolojik yükten kaçınılması ve prognozun öngörülmesi açısından önemlidir.


**Çıkar çatışması:** Yazarlar çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ya da finansal çıkar çatışması olmadığını bildirmektedirler.

## Kaynaklar

1. Gorbunov NV, Kiang JG. Brain Damage and Patterns of Neurovascular Disorder after Ionizing Irradiation. Complications in Radiotherapy and Radiation Combined Injury. Radiat Res. 2021 Jul 1;196(1):1-16.
2. Dominguez M, Malani R. Stroke-Like Migraine Attacks After Radiation Therapy (SMART) Syndrome: A Comprehensive Review. Curr Pain Headache Rep. 2021 Mar 24;25(5):33.
3. Bozkurt S, Toprak B, Yıldırım HÇ, et al. SMART syndrome: a case report. Acta Neurol Belg. 2023;123(3):1137-1140.
4. Singh TD, Hajeb M, Rabinstein AA, Kunchok AC, Pittock SJ, Krecke KN, Bartleson JD, Black DF. SMART syndrome: retrospective review of a rare delayed complication of radiation. Eur J Neurol. 2021 Apr;28(4):1316-1323.
5. de Oliveira Franco Á, Anzolin E, Schneider Medeiros M, Machado Castilhos R, Targa Martins R, Moser Filho HL. SMART Syndrome Identification and Successful Treatment. Case Rep Neurol. 2021 Jan 25;13(1):40-45.
6. Patel UK, Patel K, Malik P, Elkady A, Patel N, Lunagariya A. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome-a case series and review. Neurol Sci. 2020 Nov;41(11):3123-3134.
7. Armstrong AE, Gillan E, DiMario FJ Jr. SMART syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) in adult and pediatric patients. J Child Neurol. 2014 Mar;29(3):336-41.
8. Rocha R, Ribeiro L, Correia F. SMART syndrome: a late-onset and not always reversible complication of radiotherapy. BMJ Case Rep. 2021 Apr 15;14(4):e241748.
9. Angelidis P, Saleh C, Jaszczuk P, Seyam M, Ebner KA, Hund-Georgiadis M. SMART Syndrome (Stroke-like migraine attacks after radiation therapy): When to suspect it? Surg Neurol Int. 2021 Nov 16;12:561.
10. Nagysomkuti Mertse N, Müri R. Case Report: SMART ANTON: Anton-Babinski Syndrome in Stroke-Like Migraine Attacks (SMART) After Radiation Therapy: Two Rare Syndromes, One Case. Front Neurol. 2022 Jun 27;13:887287.


## A case report on unintentional ingestion of formaldehyde solution

### Formaldehit solüsyonunun yanlışlıkla yutulmasına ilişkin bir olgu sunumu

Zeynep Nisa Karakoyun<sup>1</sup> 

Ömer Faruk Karakoyun<sup>2</sup> 

Sümeyye Gül Yılmaz<sup>3</sup> 

Yalcin Golcuk<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup> Muğla Training and Research Hospital, Emergency Medicine Service, Muğla, Türkiye

<sup>3</sup> Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Muğla, Türkiye

## ABSTRACT

Formaldehide (FA) or formaldehyde solution, whose industrial name is formalin ad systematic name is methanal (CH<sub>2</sub>O), is an organic compound in the aldehyde structure. Industrially, FA is used for its preservative and sterilizing agent properties. Fish farms use FA solutions against bacterial diseases in juvenile fish, protecting and disinfection purposes. Although FA is a frequently used substance in the industrial, laboratory, and cosmetic fields, the literature is very scare in terms of toxic doses or symptoms in cases of oral intakes. This case describes the clinical course and wrong mismanagement acute oral FA ingesting.

**Keywords:** Formaldehide, anatomy, ingestion, toxicology.

## ÖZ

Formaldehit (FA) veya endüstriyel adı formalin, sistematik adı metanal (CH<sub>2</sub>O) olan formaldehit çözeltisi, aldehit yapısında bulunan organik bir bileşiktir. Endüstriyel olarak FA, koruyucu ve sterilize edici madde özellikleri nedeniyle kullanılır. Balık çiftlikleri yavru balıklarda bakteriyel hastalıklara karşı, balıkları koruma ve dezenfeksiyon amacıyla FA solüsyonlarını kullanmaktadır. FA endüstriyel, laboratuvar ve kozmetik alanlarda sıklıkla kullanılan bir madde olmasına rağmen literatürde toksik dozlar veya oral alımlarda ortaya çıkan semptomlar açısından oldukça korkutucudur. Bu vaka, akut oral FA alımının klinik gidişatını ve yanlış yönetimi anlatmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Formaldehit, anatomi, oral alım, toksikoloji.

## INTRODUCTION

Formaldehide (FA) is an aldehyde compound, systematically known as methanal (CH<sub>2</sub>O). While FA occurs naturally as a metabolite in living organisms, its pure form possesses a pungent odor and irritates the senses. Industrial contexts refer to a solution containing 35-40% FA as formalin (1, 2). Beyond industrial use, FA serves as a biocidal agent, inhibiting bacterial and parasitic growth in diverse settings like animal farms, medical labs, and personal care items (1).

Within aquaculture, solutions with FA concentrations ranging from 0.2% to 5% find application in disinfection, disease prevention in juvenile fish, and portioning of fish (3).

Although the chronic effects of FA exposure are well-documented, oral exposure to the compound is infrequent (4). In this case report, we present an instance of unintentional FA ingestion by a fish farm worker. We will discuss the patient's clinical progression and the implications of incorrect management.

Corresponding author: Yalcin Golcuk  
Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine,  
Department of Emergency Medicine, Muğla, Türkiye  
E-mail: dryalcingolcuk@gmail.com

Application date: 30.08.2023

Accepted: 14.09.2023

## CASE

A 52-year-old man, previously in good health, with a weight of 72 kg, accidentally ingested approximately 50 mL of a 1% aqueous FA solution (equivalent to 5 mg of FA). He promptly vomited and experienced persistent nausea, vomiting, and epigastric pain within an hour. Subsequently, he was admitted to the Emergency Department (ED) of a rural hospital. At admission, he was alert, oriented, and displayed stable vital signs. Physical examination yielded no significant findings, and baseline laboratory results, encompassing blood biochemistry and complete blood count, were normal.

Imaging studies, including abdominal and chest X-rays, along with abdominopelvic computed tomography scans, showed no abnormalities. The patient underwent gastric lavage using 2000 cc of tap water, followed by a single oral dose of activated charcoal (1 g/kg). Approximately six hours post-ingestion, he was transferred via EMS to the ED of an academic tertiary hospital for comprehensive assessment and management.

Upon arrival at our ED, the patient was conscious and alert, displaying stable vital signs. Examination of the oropharyngeal region showed no signs of corrosive injury, and rectal examination revealed no evidence of gastrointestinal bleeding. Although mild epigastric tenderness was present, defensive or rebound signs were absent. Laboratory results, including toxicological screening for plasma ethanol and methanol, yielded negative results. Notably, our hospital does not routinely conduct toxicology tests for FA in urine or blood, thus precluding information on FA levels or its metabolites. The National Poisoning Surveillance Center advised against administering further activated charcoal and recommended nil per os due to the risk of ineffective treatment and gastrointestinal bleeding.

The patient was kept nil per os and received intravenous pantoprazole (40 mg) and metoclopramide (10 mg) for symptomatic relief during his ED stay. Subsequently, he was admitted to an observation unit to monitor potential complications. Following approximately 10 hours of uneventful observation, the patient was discharged with instructions to recognize signs of gastrointestinal bleeding.

## DISCUSSION

While extensive literature focuses on the long-term consequences of occupational FA exposure and the heightened cancer risk linked with industrial use (5), studies addressing FA ingestion are less common. FA, present in plastics used for water transportation and pipe fixing, poses a potential hazard. However, research also demonstrates that FA consumption through food is comparable to exposure through these other sources (6).

The literature offers limited insights into the effects of low-concentration oral FA intake, although the irritant nature of FA to tissues is well-established. It's important to note that FA is usually used in concentrations that pose minimal toxicity risk, even in direct contact with skin or hair. Numerous studies assessing the safety of FA in cosmetic products consistently affirm its safe use for consumers (7,8).

Initial exposure to FA prompts inflammation in the affected tissue, followed by cellular apoptosis due to mitochondrial damage. Additionally, disruptions in DNA and RNA function, as well as damage induced by oxidative stress in membrane lipids, occur. The literature highlights both the local impact of FA on respiratory mucosa and its systemic effects, underscoring its respiratory toxicity due to its high water solubility. FA exposure has been associated with adverse effects on the kidneys, bone marrow, central nervous system, and various other systems (9). Despite limited data on low-level oral FA exposure, the literature suggests potential damage to both the digestive and respiratory systems, alongside systemic effects (10).

Upon ED evaluation, our patient presented with typical gastrointestinal symptoms following oral FA ingestion. However, due to the relatively low volume and concentration of the ingested FA solution, resultant toxicity symptoms were relatively mild. We hypothesize that the FA solution caused localized damage to the gastrointestinal mucosa, resulting in epigastric pain and nausea. The absence of respiratory and other systemic findings in our case can be attributed to the very low level of FA exposure.

The treatment administered in the rural ED solely aimed to eliminate the toxic substance through gastric lavage, without considering FA's erosive effects on gastrointestinal mucosa. This approach could exacerbate mucosal irritation and bleeding risk. Activated charcoal, used for



decontamination, isn't recommended for patients at risk of bleeding or perforation; it's also ineffective against acid, alcohol, and aldehyde toxins. While imaging suggested potential issues such as gastrointestinal perforation and chemical pneumonia, a cost-effective, step-wise diagnostic approach would have been more appropriate.

For patients with low-level and limited FA exposure, the literature suggests that symptomatic treatment and ED monitoring are adequate. Following symptom alleviation, patients can be discharged with outpatient follow-

up to address potential long-term exposure and occupational health concerns.

In conclusion, our case report underscores the hazards of accidental FA ingestion, leading to damage of gastric and respiratory mucosa, as well as systemic toxicity. Additional research is required to comprehend the implications of low-dose FA exposure on human health, and improved decontamination and treatment strategies should be developed.

**Conflict of interest:** The authors have not reported any conflicts of interest.

## References

1. Farooqui MY. Formaldehyde. *Journal of Applied Toxicology: JAT*. 1983;3(5):264-5. doi: 10.1002/jat.2550030510.
2. Smith AE. Formaldehyde. *Occupational medicine*. 1992;42(2):83-8. doi: 10.1093/occmed/42.2.83.
3. Perçin F. Effects of Disinfectants Used in Fish Production Facilities on Employees. *Ziraat mühendisliği*. 2018;365:9.
4. Zhang L, Li Y, Wang L, Zhang S, Zhang G, Zuo M, et al. A fatal case of accidental oral formaldehyde poisoning and its pathomorphological characteristics. *International journal of legal medicine*. 2022;136(5):1303-7. doi: 10.1007/s00414-022-02821-1.
5. Adamović D, Čepić Z. Occupational Exposure to Formaldehyde and Cancer Risk Assessment in an Anatomy Laboratory. 2021;18(21). doi: 10.3390/ijerph182111198.
6. Owen BA, Dudley CS, Tan EL, Easterly CE. Formaldehyde in drinking water: comparative hazard evaluation and an approach to regulation. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. 1990;11(3):220-36. doi: 10.1016/0273-2300(90)90023-5.
7. Loomis TA. Formaldehyde toxicity. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1979;103(7):321-4. PMID: 110285
8. Golden R, Valentini M. Formaldehyde and methylene glycol equivalence: critical assessment of chemical and toxicological aspects. *Regulatory toxicology and pharmacology: RTP*. 2014;69(2):178-86. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.03.007.
9. Bernardini L, Barbosa E, Charão MF, Brucker N. Formaldehyde toxicity reports from in vitro and in vivo studies: a review and updated data. *Drug and chemical toxicology*. 2022;45(3):972-84. doi: 10.1080/01480545.2020.1795190.
10. Kochhar R, Nanda V, Nagi B, Mehta SK. Formaldehyde-induced corrosive gastric cicatrization: case report. *Human toxicology*. 1986;5(6):381-2. doi: 10.1177/096032718600500609.

## Accessory inferior pancreatic artery and aberrant left colic artery: a case report

### *Arteria pancreatica inferior accessoria ve atipik arteria colica sinistra: bir vaka raporu*

Melisa Gülcan<sup>1</sup>  İbrahim Demircubuk<sup>2</sup>  Melek Köseoğlu<sup>1</sup>  Okan Bilge<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup> School of Medicine, Department of Anatomy, Ege University, Izmir, Türkiye

<sup>2</sup> Institute of Health Sciences, Department of Anatomy, Ege University, Izmir, Türkiye

<sup>3</sup> Ege Interventional Anatomy and Plastination Center (EGEGAPUM), Ege University, Izmir, Türkiye

## ABSTRACT

The left colic artery generally emerges from the inferior mesenteric artery and then divides into ascending and descending branches. Arterial supply of the pancreas is provided by the superior mesenteric artery and the celiac trunk. During a routine cadaver dissection in a male body donor, two anatomical variations in the arterial pattern of the pancreas and colon were observed. An anomalous common trunk, originating from the superior mesenteric artery, gave rise to two branches: an accessory inferior pancreatic artery to the head of the pancreas, and the aberrant left colic artery. A comprehensive knowledge of vascular variations of this region is valuable in visceral surgery and interventional radiology. Hence, this case report may provide further anatomical knowledge for vessel management in the pancreas and colon surgical procedures.

**Keywords:** Anatomy, cadaver, left colic artery, pancreas, superior mesenteric artery.

## ÖZ

*Arteria colica sinistra genellikle arteria mesenterica inferior'dan çıkar ve ardından çıkan ve inen dallara ayrılır. Pankreasın arteriyel beslenmesi arteria mesenterica superior ve truncus coeliacus tarafından sağlanır. Bir erkek kadavrada rutin bir diseksiyon sırasında pankreas ve kolonun arteriyel paterninde iki anatomik varyasyon gözlemlendi. Arteria mesenterica superior'dan köken alan anormal bir ortak kütük iki dal verdi: caput pancreatis'e giden bir arteria pancreatica inferior accessoria ve atipik arteria colica sinistra. Bu bölgenin vasküler varyasyonlarının kapsamlı bilgisi visseral cerrahide ve girişimsel radyolojide değerlidir. Bu nedenle bu vaka raporu, pankreas ve kolon cerrahi prosedürlerinde damar yönetimi için daha ileri anatomik bilgi sağlayabilir.*

**Anahtar Sözcükler:** Anatomi, kadavra, arteria colica sinistra, pankreas, arteria mesenterica superior.

## INTRODUCTION

The anterior and posterior superior pancreaticoduodenal arteries from the gastroduodenal artery and the anterior and posterior inferior pancreaticoduodenal arteries from the superior mesenteric artery (SMA) supply to the head of the pancreas, according to classical anatomical descriptions (1). The left colic (LCA), sigmoid (SA), and superior rectal arteries are the three principal branches of the

inferior mesenteric artery (IMA), which originates from the abdominal aorta. The LCA, which is the first branch of the IMA, typically consists of two branches: the ascending branch (AB) and the descending branch (DB). The AB provides the arterial blood supply to the distal third of the transverse colon and proximal descending colon, whereas the DB provides the arterial blood supply to the distal descending colon (2).

Corresponding author: Okan Bilge

School of Medicine, Department of Anatomy, Ege University, Izmir, Türkiye

E-mail: okan.bilge@ege.edu.tr

Application date: 15.02.2024

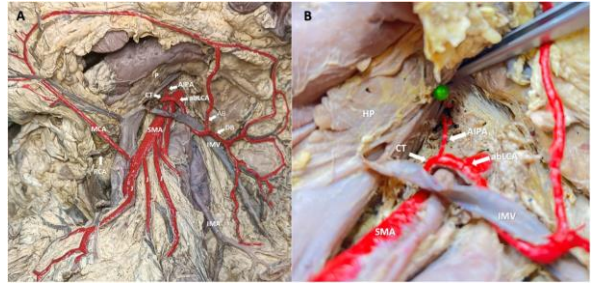
Accepted: 18.03.20234

Variations in vascular anatomy not only lead to a considerable risk factor for major bleeding during surgery and postoperative complications including ischemia or anastomotic insufficiency, but may also have an impact on symptoms associated with vascular occlusion (3). The present case report identifies the accessory inferior pancreatic artery (AIPA) and aberrant left colic artery (abLCA) arise from an anomalous common trunk (CT).

## CASE PRESENTATION

We report two noteworthy variations in the arterial supply of the pancreas and colon observed during routine abdominal dissection. The two variations were detected in a 50 to 55-year-old male cadaver, which was received from the cadaver collection of Ege University School of Medicine, İzmir, Türkiye. Ethical approval was obtained from the Medical Research Ethics Committee at Ege University, Türkiye (approval number 23-9T/5, date September 07, 2023). The cadaver was fixed with 10% formalin before a routine dissection of the abdominal cavity was performed. The cause of death, family history, and clinical records were not available. There was no indication of past surgical interventions or pathologies affecting the abdominal region. The origin, course, and termination of the branches of the SMA were thoroughly examined. An anomalous branch originating from the SMA and serving as a CT was recognized (Figure-1a). The metric measurement was used to evaluate the diameter of CT. We measured the diameter as 4.1 mm.

The CT continues for a short distance and gives off AIPA, which courses directly behind to the head of the pancreas. Then, the CT terminates to form the abLCA. The abLCA travels inferiorly behind the inferior mesenteric vein (IMV). It curves under the IMV and passes in front of it. After that, the abLCA divides into AB and DB. The AB, which courses to the superior, anastomosis with the middle colic artery (MCA), and supplies the distal third of the transverse colon. The DB, which travels to the lateral and inferior, supplies the descending colon. The jejunal and ileal branches arise from the SMA as expected, and no abnormalities are observed in their course (Figure-1b).



**Figure-1.** (a) The branching pattern of the superior mesenteric artery (SMA). Middle colic artery (MCA), right colic artery (RCA), inferior mesenteric vein (IMV), aberrant left colic artery (abLCA), ascending branch (AB), descending branch (DB), inferior mesenteric artery (IMA), jejunal branches of the superior mesenteric artery (J), anterior inferior pancreatic artery (AIPA) and pancreas (P) (b) Two branches of the anomalous common trunk (CT). Accessory inferior pancreatic artery (AIPA) and aberrant left colic artery (abLCA), head of the pancreas (HP), superior mesenteric artery (SMA), inferior mesenteric vein (IMV).

## DISCUSSION

Planning vascular clamping during surgical operations is essential to prevent vascular damage and necrosis since the mesenteric arteries have several collateral routes. It is therefore important for surgeons to be aware of the abnormal branching pattern of the mesenteric arteries before executing surgical procedures including laparoscopic colectomies and organ resection (4).

Previous anatomical studies reported abLCAs arising directly from the MCA, SMA, common hepatic artery, or a common trunk with the SA (3–6). Besides, Nelson et al. examined the LCA in 50 cadavers, and they recorded that LCA was completely absent in one cadaver (5). In a case report, Memar et al. described the accessory posterior pancreaticoduodenal artery, dorsal pancreatic artery, and abLCA arising from an atypical CT, which emerged from the common hepatic artery (7). Likewise, Lichtenberg et al. observed an anomalous CT, which gave rise to the abLCA, MCA, and an accessory right colic artery (4). Ke et al. conducted a retrospective observational study employing abdominal and pelvic contrast-enhanced CT scans of 188 patients. Thus, they classified bifurcating patterns of IMA: 47.3% of LCAs emerged directly from IMA, 27.1% of LCAs arose at the root of SA, 20.7% of LCAs emerged from a CT from IMA,

and 4.8% of LCAs were absent (8). Contrary to all these scenarios, in our case, we observed an AIPA and an abLCA branching from abnormal CT arising from SMA.

Silva Júnior et al. demonstrated a variant pattern of the vascular supply of the pancreas and the transverse colon, i.e. an inferior pancreatic artery and an MCA originating from an anomalous CT arising from the SMA. In their case, they also found that the inferior pancreatic artery divided into anterior and posterior branches that course toward the neck of the pancreas (9). They also recorded the diameter of CT as 6 mm. In our case, we found the diameter as 4.1 mm. In the study conducted by Singh et al. on a cadaver, they observed an anomalous branch that arose from the SMA, and they introduced the term "accessory inferior pancreatic artery". Additionally, they noted that the artery is divided into anterior and posterior branches and both vessels enter the body of the pancreas (10). Throughout this paper, the term AIPA is used to refer to a variant artery to behind the head of the pancreas. It has been reported that variations in the vascular supply of the pancreas and colon are not uncommon; however, to the best of our

knowledge, the coexistence of two arterial variants documented in this article does not exist in the literature. Furthermore, this area can be considered vulnerable during abdominal procedures since the presence of an AIPA and an abLCA close to the inferior mesenteric vein is not normally expected by surgeons. Considering the close positions of the abLCA and IMV in our case, inferior mesenteric portal hypertension may compress on the abLCA.

## CONCLUSION

In this case report, we describe an anomalous CT, branching from the SMA, and providing the following two branches: the AIPA and the abLCA. We suggest that this knowledge of the atypical arterial pattern of the pancreas and colon is remarkable for clinicians to determine the feasibility of surgical procedures. Moreover, the variations reported in this article highlight how significant it is to acquire precise vascular imaging performed prior to abdominal surgery.


**Conflict of interest:** On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.


## References

1. Rela M, Reddy MS. Pancreas. In: Standring S (ed). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 41st ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 1179-87.
2. Skinner D, Wehrle CJ, Fossen K Van: Anatomy, abdomen and pelvis: inferior mesenteric artery. *StatPearls*. (2023).
3. Petzold S, Storsberg SD, Fischer K, Schumann S. Variant arterial supply of the descending colon by the coeliac trunk: a case report. *Medicina*. 2021;57(5):487.
4. Lichtenberg A, Kim SJ, Rogers L, et al. Aberrant left colic artery and accessory right colic artery: a case report and surgical implications. *Cureus*. 2023;15(6):e40594.
5. Nelson TM, Pollak R, Jonasson O, Abcarian H. Anatomic variants of the celiac, superior mesenteric, and inferior mesenteric arteries and their clinical relevance. *Clin Anat*. 1988;1: 75-91.
6. Nayak SB, Shetty SD, Sirasanagandla SR, et al. Anomalous origin and vulnerable course of left colic artery in relation to the pancreas—a case report. *Forensic Med Anat Res*. 2013;1(4):83–6.
7. Memar SA, Taylor AM, Ahuja S, Daly DT, Tan Y: Rare left colic artery variation of the gut arterial system. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023;82:(1)198–204.
8. Ke J, Cai J, Wen X, et al. Anatomic variations of inferior mesenteric artery and left colic artery evaluated by 3-dimensional CT angiography. Insights into rectal cancer surgery - a retrospective observational study. *Int J Surg*. 2017;41:106-11.
9. Silva Júnior LM, Alexandre M, Gonçalves L, Silva FS, Caetano AG. Variations in the vascular supply of pancreas and transverse colon: a case report. *Int J Morphol*. 2014;32(1):190–3.
10. Singh S, Kaur J, Arora J, Jeph R, Mehta V. Unusual pancreatico-mesenteric vasculature: a clinical insight. *Arch Anat Physiol* 2016;1(1): 001-3.

## Restless limbs and bladder: an atypical variant of restless legs syndrome case report

### *Huzursuz uzuvlar ve mesane: atipik huzursuz bacak sendromu varyantı vaka sunumu*

Bekir Burak Kılboz 

Raziye Tıraş 

University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Türkiye

### ABSTRACT

Restless Legs Syndrome (RLS) primarily affects the legs, but atypical variants involving other body parts have been described. We present a 42-year-old patient presented with 10-year history of urinary urgency along with pain, numbness, and itchiness in the right hand and foot, which worsened and started affecting the left side over the past six months. The symptoms occurred predominantly at night, improved with urination and movement, and affected daily activities. Symptoms completely resolved with pramipexole treatment. The diagnostic criteria for RLS acknowledge atypical variants involving various body parts. Reported cases include genital, bladder, abdominal, bowel, head, oral, and phantom limb variants. Clinicians should consider therapeutic testing, such as with low-dose dopamine agonists, when there is a high clinical suspicion.

**Keywords:** Restless legs syndrome, pramipexole, dopamine agonists.

### ÖZ

*Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) öncelikle bacakları etkiler, ancak diğer vücut bölgelerini içeren atipik varyantlar da tanımlanmıştır. Bu yazıda 10 yıldır olan, son altı aydır sol tarafını da etkilemeye başlayan, idrar hissi ile birlikte sağ el ve ayaklarda ağrı, uyuşma ve kaşıntı şikayeti olan 42 yaşında bir hasta sunulmuştur. Semptomlar ağırlıklı olarak geceleri ortaya çıkmakta, idrar yapma ve hareketle düzelmekte ve günlük aktiviteleri etkilemekteydi, pramipeksol tedavisi ile tamamen düzeldi. HBS için mevcut tanı kriterleri, çeşitli vücut bölgelerini içeren atipik varyantları kabul etmektedir. Bildirilen vakalar arasında genital, mesane, abdominal, bağırsak, baş, oral ve fantom uzuv varyantları bulunmaktadır. Klinisyenler, yüksek klinik şüphe halinde düşük doz dopamin agonistleri gibi terapötik testleri düşünmelidir.*

**Anahtar Sözcükler:** Huzursuz bacak sendromu, pramipeksol, dopamin agonistleri.

### INTRODUCTION

Restless Legs Syndrome (RLS) is a sensorimotor sleep disorder primarily affecting the legs (1). While severe RLS can sometimes involve other body parts, atypical cases with little or no leg involvement have been described, representing likely variants of RLS (2). These variants can

affect the head (3), oral cavity (4), arms (1), abdomen (5), bladder (6), genital area (7) or even phantom limbs (8). Similar to classical RLS, variant cases typically respond to dopaminergic treatment, such as low dose dopamine agonist pramipexole.

Corresponding author: Bekir Burak Kılboz  
University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Tascioglu City  
Hospital, Department of Neurology, Istanbul, Türkiye  
E-mail: [bbkilboz@gmail.com](mailto:bbkilboz@gmail.com)  
Application date: 31.10.2023 Accepted: 19.12.2023

## Case Presentation

A 42-year-old female visited our clinic with a 10-year history of right hand and foot pain, numbness and itchiness in tips of toes and fingers, urging her to move them. Initially occurring once a month, especially when her menstruation was close, the symptoms worsened over the past six months, becoming a nightly occurrence. The symptoms would start abruptly in the right leg when the patient lay down to sleep and would improve with urination and movement of the right limbs. The patient experienced these episodes five to twenty times per night, lasting three to four hours with episodes occurring approximately every ten minutes. In severe occasions, the symptoms would extend to the left extremities. This affected the patient's daily activities and even prevented long-distance travel due to the frequent urge to urinate. The patient had previously been evaluated and followed by Department of Urology, cystoscopy revealed no abnormalities, treated by anticholinergics and mirtazapine which did not improve the symptoms. Neurological examination showed slightly brisk deep tendon reflexes in all extremities, most prominent in the right upper extremity. Blood work revealed low folate levels, while ferritin, iron, thyroid, and vitamin D were within normal range. Electromyography did not show polyneuropathy. Cranial and spinal MRI scans showed no abnormalities.

We initiated treatment with pramipexole at 0.25mg and increased to 0.5mg per day, resulting in the complete resolution of symptoms. The patient reported that they had forgotten to take pramipexole for one night, and as a result, the pain and urges persisted until the next morning.

The patient mentioned an improvement in their ability to travel and work more efficiently, and they were relieved from their pain and other troublesome symptoms.

## DISCUSSION

The International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) diagnostic criteria updated in 2014 acknowledges the presence of atypical presentations of RLS in various body parts (1). Instead of considering these conditions as separate restless syndromes, we support the perspective of categorizing them as RLS variants. The exact mechanism of RLS and its

variants is not fully understood, but it may involve hyperexcitation of the spinal cord and alterations in the dopaminergic system in the brain and spinal cord (6). As most RLS patients initially benefit from dopamine agonists, insufficient response to dopamine agonists should raise concerns about the diagnosis of RLS (1). Recently, several genetic variants have been associated with the risk of RLS such as PTPRD, BTBD9, and MEIS1 (10).

Clinicians reported variants of RLS with a wide range of symptoms, all responding to dopamine agonists. The genital variant is characterized by persistent and excessive arousal sensations and may be associated with small fiber sensory neuropathy of the dorsal nerve of the clitoris (7). The bladder variant manifests as an urge to void (6). The abdominal variant presents with abdominal twitching, tickling, and epigastric sparks (5). The bowel variant is indicated by an urge to defecate, often accompanying irritable bowel syndrome (9). Chronic tension type headaches and treatment response with dopamine agonists may be a signal to head variant (3). A dopa-responsive abnormal oral sensation resembling burning mouth syndrome can also be classified as a RLS variant (4). Furthermore, RLS can occur in phantom limbs (8).

Following the exclusion of other diagnoses through MRI, blood work, cystoscopy, and electromyography, and considering the pramipexole response without a concurrent response to anticholinergics and mirtazapine, we diagnosed our patient with a variant of RLS. Our report is noteworthy due to the presence of one-sided arm and leg (hemi-) symptoms, accompanied by bladder urgency. This presentation is distinct from previously reported cases, which predominantly featured either isolated bladder symptoms or a combination of bladder symptoms along with leg involvement (2, 6).

Increased awareness of atypical RLS variants is crucial for accurate diagnosis and appropriate management. Clinicians should be aware of the atypical variants of RLS and consider therapeutic testing, such as with low dose dopamine agonists, when there is a high clinical suspicion.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

## References

1. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860-873. doi:10.1016/j.sleep.2014.03.025
2. Turrini A, Raggi A, Calandra-Buonaura G, Martinelli P, Ferri R, Provini F. Not only limbs in atypical restless legs syndrome. *Sleep Med Rev.* 2018;38:50-55. doi:10.1016/j.smrv.2017.03.007
3. Prakash S, Prakash A. Dopa responsive headache: Restless head syndrome or a cephalic variant of restless legs syndrome? *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(8):4431. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc\_640\_20
4. Prakash S, Ahuja S, Rathod C. Dopa responsive burning mouth syndrome: Restless mouth syndrome or oral variant of restless legs syndrome? *J Neurol Sci.* 2012;320(1-2):156-160. doi:10.1016/j.jns.2012.07.007
5. Perez-Diaz H, Iranzo A, Rye DB, Santamaria J. Restless abdomen: A phenotypic variant of restless legs syndrome. *Neurology.* 2011;77(13):1283-1286. doi:10.1212/WNL.0b013e318230207a
6. Suzuki K, Miyamoto M, Uchiyama T, Miyamoto T, Matsubara T, Hirata K. Restless Bladder in an Elderly Woman: An Unusual Feature or a Variant of Restless Legs Syndrome? *Intern Med Tokyo Jpn.* 2016;55(18):2713-2716. doi:10.2169/internalmedicine.55.6815
7. Sforza E, Hupin D, Roche F. Restless Genital Syndrome: Differential Diagnosis and Treatment With Pramipexole. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2017;13(9):1109-1110. doi:10.5664/jcsm.6736
8. Nishida S, Hitsumoto A, Namba K, Usui A, Inoue Y. Persistence of secondary restless legs syndrome in a phantom limb caused by end-stage renal disease. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2013;52(7):815-818. doi:10.2169/internalmedicine.52.9013
9. Prakash S, Prakash A. Dopa responsive irritable bowel syndrome: restless bowel syndrome or a gastrointestinal variant of restless legs syndrome? *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e240686. doi:10.1136/bcr-2020-240686
10. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Genetics of restless legs syndrome: An update. *Sleep Medicine Reviews.* 2018;39:108-121. doi:10.1016/j.smrv.2017.08.002







## EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

**Ek Sayı:** Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Yazı dili İngilizcedir. Yılda 2 kez elektronik olarak yayınlanır.

### Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

### Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

### Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

### Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin

açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye [www.icjme.org](http://www.icjme.org) adresinden ulaşılabilir.

### **Etik Sorumluluk**

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

**Çıkar çatışması:** Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

**İntihal taraması:** Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

### **YAZI TÜRLERİ**

Yazılar, elektronik ortamda [egetipdergisi.com.tr](http://egetipdergisi.com.tr) veya [dergipark.gov.tr/etd](http://dergipark.gov.tr/etd) adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

**Araştırma Makalesi,** yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

**Olgu Sunumu**, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

**Klinik Görüntü**, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

**Teknik Not**, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

**Editöre Mektup**, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

**Davetli Derleme Yazıları**, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

## YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

### Genel biçim

- a- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- b- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- c- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- d- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- e- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- g- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- h- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- i- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

### Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

### **Ana Metin**

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

### **Yazının Başlığı**

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

### **Özler**

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

### **Anahtar Sözcükler**

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) seçilmesine özen gösterilmelidir.

### **Metin**

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

### **Kaynaklar**

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “( )” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgül ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

#### *Dergilerdeki yazılar*

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

#### *Ek sayı (Supplement)*

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

#### *Erken görünümde (E-pub) makale*

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

#### *Kitap*

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

#### *Kitap bölümü*

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

#### *İnternet makalesi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

#### *Web sitesi*

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

### **Tablolar**

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: \*, †, ‡, §, ¶.

### **Şekiller**

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

### **Şekil Alt Yazıları**

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

### **Ölçümler ve Kısaltmalar**

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

### **Başvuruda Yüklenecek Belgeler**

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

### **REVİZYONLAR**

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.

### **Editör Yazışmaları**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu  
Bornova, 35100, İzmir, Türkiye  
Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186  
E-mail : egedergisi35@gmail.com  
Website : [egetipdergisi.com.tr/](http://egetipdergisi.com.tr/)



## EGE JOURNAL OF MEDICINE

### Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

**Supplement:** If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The written language is English. It is published electronically twice a year.

#### Open Access and Article Processing

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

#### Copyright

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

#### Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

#### Authorship Criteria

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### **Ethical Responsibility**

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: "**Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.**" in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

**Conflicts of interest:** Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

**Screening for plagiarism:** Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

### **TYPES OF MANUSCRIPT**

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either [egetipdergisi.com.tr](http://egetipdergisi.com.tr) or [dergipark.gov.tr/etd](http://dergipark.gov.tr/etd).

**Original Articles** comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

**Case Reports** should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

**Clinical Image** should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,



drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

**Technical Note** should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

**Letter to the Editor** should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

**Invited Reviews** are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

## **PREPARATION OF MANUSCRIPTS**

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

### **General format**

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

### **Cover Letter**

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.

## **Main Text**

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

## **Title**

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

## **Abstracts**

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

## **Keywords**

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

## **Text**

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

## **References**

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

### *Journal article*

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

### *Supplement*

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

### *Online article not yet published in an issue*

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

### *Book*

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

### *Chapter in a book*

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

### *Journal article on the Internet*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

### *Website*

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

## **Acknowledgements**

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

## **Tables**

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: \*, †, ‡, §, ¶.

## **Figures**

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

## **Figure Legends**

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

## **Measurements and Abbreviations**

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

## **Documents to be uploaded:**

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

## **REVISIONS**

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

## **Editorial Correspondence**

Ege University Faculty of Medicine Publication Office

Bornova, 35100, Izmir, Türkiye

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : [egedergisi35@gmail.com](mailto:egedergisi35@gmail.com)

Website : [egedergisi.com.tr/](http://egedergisi.com.tr/)



## EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

\*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.



## EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

\*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.



## RESEARCH ARTICLES

- Retrospective analysis of drug susceptibility of culture-proven tuberculosis cases**  
Arda Kaya Dilşah Başkol Elik Cengiz Çavuşoğlu Meltem Taşbakan 171
- The role of MMP2 and MMP9 variants in spontaneous abortions in Turkish population**  
Esra Ataman İsmet Hortu Erhan Pariltay Özgür Kırbiyık 177
- Ten-Year retrospective analysis of child custody cases referred to child and adolescent psychiatry outpatient clinic in the province of Izmir**  
Birsen Şentürk Pılan Öykü Akkaş Ahsen Kaya Tezan Bildik 184
- The clinical presentation and outcomes of COVID-19 in immunocompromised hosts in comparison to comorbid and immunocompetent patients: retrospective study of 384 cases**  
Ziya Karimov Gunay Huseynova Hakan Turan Kiris Cansu Tongel Aynur Aliyeva Nur Soyer 192
- Investigation of root canal morphologies of anterior and premolar teeth using cone beam computed tomography**  
Sümeyye Coşgun Baybars Defne Yalçın 199
- Two fighters against oxidative stress in peripheral organs in Parkinson's Disease: Brain-derived neurotrophic factor and hydrogen sulfide**  
Berna Tezcan Yavuz Cansin Şirin Canberk Tomruk Gülay Hacıoğlu 206
- Investigation of the morphometric structure of the retinal nerve fiber layer in patients with chronic obstructive pulmonary disease by optical coherence tomography**  
Sibel Ateşoğlu Karabaş Aymelek Çetin Gazi Gülbaş Cem Çankaya Deniz Şenol 215
- Evaluation of some biochemical and complete blood count parameters in pregnant women with COVID-19**  
Mehmet Kağıtçı İlkay Bahçeci Zihni Açar Yazıcı Hızır Kazdal 223
- Association of several innate immune response gene polymorphisms with COVID-19 in Turkish population**  
Mustafa Soyöz Zeynep Altın Aslı Eldem Alper Togay Hatice İlayhan Karahan Çöven 230
- Psychological pain and traumatic experiences in bipolar disorder**  
Aslı Kazgan Kılıçaslan Osman Kurt Sevler Yıldız Burcu Sirlir Emir 240
- Comparison of computerized planning and thermoluminescence (TLD) dosimetry measurements in gynecological endocavitary brachytherapy applications**  
Nezahat Olacak Zeynep Özaran 249
- Effects of cardiac rehabilitation on functional capacity, psychological symptoms and quality of life in patients with left ventricular assist device**  
Ece Çınar Hale Üzümcügil Kazım Çapacı Çağatay Engin 261
- The effect of Glycyrrhiza glabra (Licorice root) extracts on inhibition of 3Cl<sup>pro</sup>**  
Erhan Canbay Meltem Kocamanoglu Cemrehan Fedacı Oznur Copur 271
- Factors affecting nurses in intervention and care in the dying process in the palliative care unit: phenomenological study**  
Nuray Demirci Güngördü Yağmur Akbal Çağatay Üstün Ayşe Gümüşler Başaran 282
- Outbreaks in our business: Management of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae outbreak**  
Hüseyin Aytaç Erdem Dilşah Başkol Nilüfer Uzunbayır Akel Nilgün Deniz Küçükler 292
- Celiac disease screening and awareness study in the students of Ege University Faculty of Medicine**  
Pelin Ergün Kenan Yiğit Yazar Ruchan Sertoz Serhat Bor 297

## CASE REPORTS

- Subacute onset seizures and hemiplegia in an operated and radiated oligodendroglioma case: SMART syndrome**  
Göktaş Dinçer Onur Tombak Figen Gökçay Ahmet Acarer Ömer Kitiş 310
- A case report on unintentional ingestion of formaldehyde solution**  
Zeynep Nisa Karakoyun Ömer Faruk Karakoyun Sümeyye Gül Yılmaz Yalcin Golcuk 313
- Accessory inferior pancreatic artery and aberrant left colic artery: a case report**  
Melisa Gülcan İbrahim Demircubuk Melek Köseoğlu Okan Bilge 316
- Restless limbs and bladder: an atypical variant of restless legs syndrome case report**  
Bekir Burak Kılboz Raziye Tıraş 319



Volume: 63  
Issue: 2  
June - 2024



egetipdergisi.com.tr

ISSN 1016 - 9113