



# Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 77 Sayı-Issue: 1 Mart-March 2024

## Davetli Derlemeler / Invited Reviews

- Biyokimyasal Açıdan Alkol Tayini ve Adli Bilimlerde Önemi
- Use of del Nido Cardioplegia Solution for Different Age Groups (Pediatric/Adult) in Cardiovascular Surgery

## Özgün Makaleler / Research Articles

- Descriptive and Predictive Analysis of Artificial Intelligence Research and Innovation in Health
- Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların CD34+ Hücrelerinde Gen İfade Profili
- Nakil Sonrası Kanser Tanısı Alan Böbrek Nakli Alıcılarının Klinik Özellikleri ve Sağkalımı
- Clinical Significance of Liver and Spleen Stiffness: Evaluation with Shear Wave Ultrasound Elastography
- HIV ile Enfekte Obez Bireylerde Bazal Metabolizma Hızının Değerlendirilmesi
- Comparison of Prevalence of Fibromyalgia in Axial Spondyloarthritis Patients according to ACR 1990 FM, ACR 2010 FM, AAPT 2018 FM Criteria and the Effect of Concomitant Fibromyalgia on Disease Activity, Quality of Life, Functionality and Enthesopathy
- COVID-19 Pandemisinin Türkiye'deki Fizyoterapistler Üzerine Etkisi: Nitel Bir Çalışma
- Clinicoepidemiologic Characteristics and Prevalence of Venous Insufficiency in Patients with Pigmented Purpuric Dermatitis
- Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1-3 Yaşında Çocuğu Yatan Annelerde Bakım Öz Yeterliliği ve İlişkili Faktörler
- Türkiye'deki Çocuk Cerrahları ve Çocuk Ürologları Tarafından Sık Uygulanan Girişimlerde Antibiyotik Tercihleri
- Endoscopic Balloon Dilatation of Esophageal Strictures in Children with Esophageal Atresia: 19 Years' Experience
- The Impact of the COVID-19 Pandemic on Stress in Anesthesiology and Reanimation Specialists and Research Assistants
- Mandibula Kırıklarında Fraktür Tipi-Etiyoloji ve Yaş-Fraktür Tipi İlişkisi-274 Olgunun Retrospektif İncelenmesi
- Can the Fibrinogen-Albumin Ratio be a Predictor of Mortality in Dialysis Patients?
- Determination of the Effect of Sexual Training for Pregnant Women on the Attitude Toward Sexuality and Sexual Response During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial

## Olgu Sunumları / Case Reports

- Rapunzel Syndrome Causing Gastric Outlet Obstruction in A 12-Year-Old Girl: Report of A Case and Review of the Literature
- İzole Optik Nörit ile Prezente Olan Nörosifiliz Olgusu

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür**

**Prof. Dr. Zehra Aycan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4584-2976

E-mail: zaycan@ankara.edu.tr

**Yazı İşleri Müdürü**

**Prof. Dr. Neriman Defne Altıntaş**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Baş Editör**

**Prof. Dr. Neriman Defne Altıntaş**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7885-8942

E-mail: defne98hac@yahoo.com

**Yardımcı Editörler**

**Dr. Öğr. Üyesi Ali Can Kurtipek**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3504-7402

E-mail: ackurtipek@ankara.edu.tr

**Doç. Dr. Ayşegül Gürsoy Çoruh**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-8638-8688

E-mail: draysegulgursoy@gmail.com

**Prof. Dr. Berk Burgu**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-1546-1179

E-mail: Berkburgu@gmail.com

**Dr. Öğr. Üyesi Cemal Koçak**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-4799-5669

E-mail: ckocak@ankara.edu.tr

**Prof. Dr. Mine Hayriye Sorgun**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-2370-7319

E-mail: mhsorgun@ankara.edu.tr

**Prof. Dr. Nihal Apaydın**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-7680-1766

E-mail: napaydin@gmail.com

**Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7727-3363

E-mail: ckarahan@medicine.ankara.edu.tr

**Önceki Editörler**

**Prof. Dr. Çetin Erol**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7396-3818

E-mail: cerol@medicine.ankara.edu.tr

**Prof. Dr. Aydın Yağmurlu**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Çocuk Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-3294-4482

E-mail: eayagmur@medicine.ankara.edu.tr

**Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: 0000-0001-7206-3552

E-mail: memikoglu@ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.  
Journal of Ankara University School of Medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.

**Yayınevi İletişim/Publisher Contact**

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publishing Date: Mart 2024 / March 2024

E-ISSN: 1307-5608

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



## DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

### Doç. Dr. Ali Doğan Dursun

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-9056-0025  
E-mail: ali.dursun@atilim.edu.tr

### Prof. Dr. Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1966-33  
E-mail: askinates@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1256-1051  
E-mail: karaars@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ayhan Cömert

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-9309-838X  
E-mail: comertayhan@yahoo.com / comert@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1561-9060  
E-mail: kuzu@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-7807-0717  
E-mail: heper@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7897-8349  
E-mail: boyvat@medicine.ankara.edu.tr

### Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-0856-9790  
E-mail: ceyhun@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2052-1642  
E-mail: cangir@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Belma Turan

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2583-9294  
E-mail: belma.turan@lokmanhekim.edu.tr

### Prof. Dr. Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2043-2444  
E-mail: arda@medicine.ankara.edu.tr

### Dr. Betül Hatipoğlu

Case Western Reserve Üniversitesi, Cleveland Clinic Ana Kampüsü, Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma Anabilim Dalı, Cleveland, ABD  
ORCID ID: 0000-00025285-5858  
E-mail: hatipob@ccf.org

### Prof. Dr. Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-0798-4554  
E-mail: sonelb@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8516-3658  
E-mail: burakkaya@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Bülent Özkurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-6135-1870  
E-mail: drbulentozkurt@yahoo.com

### Prof. Dr. Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-1168-9005  
E-mail: kayac@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2767-2830  
E-mail: cuneyt.koksoy@bcm.edu

### Prof. Dr. Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-3605-9365  
E-mail: ozdol@ankara.edu.tr

### Doç. Dr. Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-8441-2912  
E-mail: cuzun@ankara.edu.tr

### David Kachlik

2. Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi, Prag, Çek Cumhuriyeti  
ORCID ID: 0000-0002-8150-9663  
E-mail: david.kachlik@lfmotol.cuni.cz

### Prof. Dr. Deniz Billur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8541-8251  
E-mail: billur@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Deniz Odabas

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4877-0122  
E-mail: dodabas@ankara.edu.tr

### Doç. Dr. Derya Gökmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-6266-3035  
E-mail: oztuna@ankara.edu.tr

### Doç. Dr. Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8515-281X  
E-mail: eatman@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7739-2717  
E-mail: elacomert@kku.edu.tr

### Prof. Dr. Elif İnce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-6846-6048  
E-mail: Eince@ankara.edu.tr

### Dr. Eren Berber

Endokrin Cerrahi Merkezi Cleveland Klinik Ana Kampüsü, Cleveland, ABD  
ORCID ID: 0000-0002-1964-9286  
E-mail: BERBERE@ccf.org

### Prof. Dr. Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4955-160X  
E-mail: Ergin.Ciftci@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Erdinç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7326-5104  
E-mail: devrim@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-4093-5436  
E-mail: esuer@ankara.edu.tr

## DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

### Doç. Dr. Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0932-1508  
E-mail: eustuner@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ferdi Tanır

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Adana, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7408-8533  
E-mail: ftanir@cu.edu.tr

### Prof. Dr. Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-5949-2298  
E-mail: simsek@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. George Feigl

Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Avusturya  
ORCID ID: 0000-0001-6984-5413  
E-mail: Georg.Feigl@uni-wh.de

### Prof. Dr. Gökhan Çakmak

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-7230-2871  
E-mail: gokhancakmak@yu.edu.tr

### Prof. Dr. Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8137-0510  
E-mail: kahilogullari@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8553-5378  
E-mail: goksalkeskin@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Gülay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0007-9006  
E-mail: gakarsu@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Gülnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8163-2226  
E-mail: ggollu@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-3720-3963  
E-mail: canturk@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1631-5739  
E-mail: akbulut@medicine.ankara.edu.tr

### Doç. Dr. Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-6807-4741  
E-mail: ksayar@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-6835-8709  
E-mail: ckoray@ankara.edu.tr

### Mark E. Rosenberg

Amerikan Nefroloji Derneği, Washington, ABD  
E-mail: rosen0001@umn.edu

### Prof. Dr. Mehmet Armangil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0433-0253  
E-mail: armangil@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Mehmet Bektaş

Serbest Hekim, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7644-4466  
E-mail: info@drmethektas.com

### Prof. Dr. Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0369-299X  
E-mail: mkyuksel@ankara.edu.tr

### Doç. Dr. Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-5893-8577  
E-mail: mozcelik@ankara.edu.tr

### Doç. Dr. Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7415-9602  
E-mail: meraldemiroren@hacettepe.edu.tr

### Prof. Dr. Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1176-5255  
E-mail: mvarli@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083  
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr / drsahinmustafa@yahoo.com

### Prof. Dr. Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7628-9443  
E-mail: necmettin.tanriover@iu.edu.tr

### Prof. Dr. Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-8963-5146  
E-mail: nil.yalcindag@gmail.com

### Prof. Dr. Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1237-8468  
E-mail: nurayyazihan@yahoo.com

### Prof. Dr. Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7022-514X  
E-mail: nurdancay@ybu.edu.tr

### Doç. Dr. Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2999-4745  
E-mail: nykutlay@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4850-8052  
E-mail: opolat@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-0869-708X  
E-mail: ogulpinar@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ömer Taylan Akkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4559-1209  
E-mail: dr.taylanakkaya@gmail.com



## DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

### Prof. Dr. Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-3670-1728  
E-mail: omuraydin@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1935-9235  
E-mail: ondere@amerikanhastanesi.org

### Prof. Dr. Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-6555-3579  
E-mail: ozgdemir@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-3473-346X  
E-mail: guner@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8840-0233  
E-mail: akyurek@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Seray Çakmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8536-5946  
E-mail: seray.kulcucakmak@sbu.edu.tr

### Prof. Dr. Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-9118-6338  
E-mail: serdar.aksöyek@hacettepe.edu.tr

### Doç. Dr. Sinan Özkavukçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-4525-9027  
E-mail: ozkavukcu@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8195-4380  
E-mail: sbeton@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Ş. Esra Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2415-1236  
E-mail: ecetinkaya@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-3570-3825  
E-mail: atamans@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-7437-318X  
E-mail: erturk@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlük Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7033-3474  
E-mail: sevki.celen@sbu.edu.tr

### Prof. Dr. Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2831-2682  
E-mail: sengul@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2911-8323  
E-mail: senturk@ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Volkan Genç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-3883-4791  
E-mail: volkan@medicine.ankara.edu.tr

### Prof. Dr. Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-9778-9882  
E-mail: zponen@ankara.edu.tr

Derginin "Amaç ve Kapsam", "Yazarlara Bilgi" ve "Yayın Etiği" konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://www.ankaratipfakultesimeccmuasi.net/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, "şeffaf olma ilkeleri ve akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, **Tübitak/Ulakbim TR Dizin, EBSCO (Central & Eastern European Academic Source), Gale, ProQuest, CABI, IdealOnline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline, Embase ve Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenir.

Dergi elektronik olarak yayınlanmaktadır.

**İmtiyaz Sahibi:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Zehra Aycan

**Baş Editör:** Neriman Defne Altıntaş

---

Please refer to the journal's webpage (<https://www.ankaratipfakultesimeccmuasi.net/>) for "Aims and Scope", "Instructions to Authors" and "Ethical Policy".

The editorial and publication process of Journal of Ankara University Faculty of Medicine are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in **Tübitak/Ulakbim TR Dizin, EBSCO (Central & Eastern European Academic Source), Gale, ProQuest, CABI, IdealOnline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline, Embase and Türkiye Atıf Dizini**.

The journal is published electronically.

**Owner:** Zehra Aycan on behalf of Journal of Ankara University Faculty of Medicine

**Chief Editor:** Neriman Defne Altıntaş

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### Davetli Derlemeler / Invited Reviews

- 1** **Biyokimyasal Açıdan Alkol Tayini ve Adli Bilimlerde Önemi**  
Determination of Alcohol from Biochemical Perspective and Its Importance in Forensic Sciences  
*Emine Firdevs Yıldırım, Mukaddes Gürler, Aslıhan Gürbüz; Ankara, Türkiye*
- 7** **Use of del Nido Cardioplegia Solution for Different Age Groups (Pediatric/Adult) in Cardiovascular Surgery**  
Kalp ve Damar Cerrahisinde Farklı Yaş Gruplarında (Pediatrik/Erişkin) del Nido Kardiyopleji Solüsyonunun Kullanımı  
*Oğuzhan Durmaz, Nur Dikmen, Evren Özçınar, Emre İlhan; Ankara, Türkiye*

### Özgün Makaleler / Research Articles

- 13** **Descriptive and Predictive Analysis of Artificial Intelligence Research and Innovation in Health**  
Sağlık Alanında Yapay Zeka Araştırma ve İnovasyonunun Tanımlayıcı ve Öngörücü Analizi  
*Murat Kavruk, Esra Menfaatli, Arta Armani; İstanbul, Türkiye*
- 20** **Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların CD34+ Hücrelerinde Gen İfade Profili**  
Gene Expression Profiling in CD34+ Cells of Patients with Chronic Myeloid Leukemia  
*Buket Altınok Güneş, Tülin Özkan; Ankara, Türkiye*
- 28** **Nakil Sonrası Kanser Tanısı Alan Böbrek Nakli Alıcılarının Klinik Özellikleri ve Sağkalımı**  
Clinical Characteristics and Survival of Kidney Transplant Recipients with Posttransplant Malignancy  
*Gizem Kumru, Merve Aktar, Şayeste Akkan Eren, Sule Sengül, Kenan Keven; Ankara, Türkiye*
- 34** **Clinical Significance of Liver and Spleen Stiffness: Evaluation with Shear Wave Ultrasound Elastography**  
Karaciğer ve Dalak Sertliğinin Klinik Önemi: Shear Wave Ultrason Elastografi ile Değerlendirme  
*Zeynep Eskalen, Nuray Haliloğlu; Tunceli, Ankara, Türkiye*
- 39** **HIV ile Enfekte Obez Bireylerde Bazal Metabolizma Hızının Değerlendirilmesi**  
Evaluation of Resting Metabolic Rate in HIV Infected Obese Individuals  
*Dilek Yağcı Çağlayık, Serpil Çeçen; İstanbul, Türkiye*
- 44** **Comparison of Prevalence of Fibromyalgia in Axial Spondyloarthritis Patients According to ACR 1990 FM, ACR 2010 FM, AAPT 2018 FM Criteria and the Effect of Concomitant Fibromyalgia on Disease Activity, Quality of Life, Functionality and Enthesopathy**  
Aksiyel Spondiloartropatide Fibromiyalji Prevalansının ACR 1990 FM, ACR 2010 FM, AAPT 2018 FM Kriterlerine Göre Karşılaştırılması ve Eşlik Eden Fibromiyaljinin Hastalık Aktivitesi, Yaşam Kalitesi, Fonsiyonalite ve Entezopatiye Etkisi  
*Nuray Gülgönül, Bilge Kesikburun, Ebru Umay, Fatma Hülya Şahin; Ankara, Türkiye*
- 51** **COVID-19 Pandemisinin Türkiye'deki Fizyoterapistler Üzerine Etkisi: Nitel Bir Çalışma**  
The Impact of the COVID-19 Pandemic on Physiotherapists in Türkiye: A Qualitative Study  
*Kevser Gürsan, Mustafa Kemal Doğan; Yozgat, Türkiye*
- 61** **Clinicoepidemiologic Characteristics and Prevalence of Venous Insufficiency in Patients with Pigmented Purpuric Dermatitis**  
Pigmente Purpurik Dermatoz Hastalarında Klinik-Epidemiyolojik Özellikler ve Venöz Yetmezlik Sıklığının İncelenmesi  
*Sümeyle Seda Ertekin, Elif Bal Avcı, Adil Özcanlı, Müge Göre Karaali, Vefa Aslı Turgut Erdemir, Mehmet Salih Gürel, Ayşe Esra Koku Aksu; İstanbul, Bayburt, Tekirdağ, Türkiye*
- 68** **Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1-3 Yaşında Çocuğu Yatan Annelerde Bakım Öz Yeterliliği ve İlişkili Faktörler**  
Care Self-Efficacy and Related Factors in Mothers with 1-3 Year Old Children in a Training and Research Hospital  
*Bihter Karabulut, Cemal Koçak, Meltem Çöl; Ankara, Türkiye*
- 75** **Türkiye'deki Çocuk Cerrahları ve Çocuk Ürologları Tarafından Sık Uygulanan Girişimlerde Antibiyotik Tercihleri**  
Antibiotic Preference in Interventions Frequently Performed by Pediatric Surgeons and Pediatric Urology Doctors in Türkiye  
*Nilsun Kuas, Alike Atasoy, Ergun Ergün, Ufuk Ateş, Ahmet Murat Çakmak, Gülnur Göllü; Ankara, Türkiye*
- 81** **Endoscopic Balloon Dilation of Esophageal Strictures in Children with Esophageal Atresia: 19 Years' Experience**  
Özofagus Atrezili Çocuklarda Özofagus Darlıklarında Endoskopik Balon Dilatasyonu: 19 Yıllık Deneyim  
*Ufuk Ateş, Ergun Ergün, Ege Ekiyor, Pari Khalilova, Meltem Bingöl Koloğlu, Aydın Yağmurlu, Ahmet Murat Çakmak, Gülnur Göllü; Ankara, Türkiye*

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 87** **The Impact of the COVID-19 Pandemic on Stress in Anesthesiology and Reanimation Specialists and Research Assistants**  
COVID-19 Pandemisinin Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanları ve Araştırma Görevlilerindeki Stres Üzerine Olan Etkisi  
*Gözde Cingiz, Menekşe Özçelik, Süheyla Karadağ Erkoç, Volkan Baytaş; Ankara, Türkiye*
- 97** **Mandibula Kırıklarında Fraktür Tipi-Etiyoloji ve Yaş-Fraktür Tipi İlişkisi: 274 Olgunun Retrospektif İncelenmesi**  
The Relationship Between Fracture Type-Etiology and Age-Fracture Type in Mandibular Fractures: Retrospective Analysis of 274 Cases  
*Mehmet Sönmez, Süleyman Ege Tozan, Mine Nur Ulukan; Ankara, Türkiye*
- 101** **Can the Fibrinogen-Albumin Ratio be a Predictor of Mortality in Dialysis Patients?**  
Fibrinojen-Albümin Oranı Diyaliz Hastalarında Mortalitenin Bir Belirleyicisi Olabilir mi?  
*Tuna Albayrak, Beyza Yüksel; Giresun, Türkiye*
- 107** **Determination of the Effect of Sexual Training for Pregnant Women on the Attitude Toward Sexuality and Sexual Response During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial**  
Gebelere Verilen Cinsel Eğitimin, Gebelikte Cinselliğe Yönelik Tutum ve Cinsel Yanıt Etkisinin Belirlenmesi; Randomize Kontrollü Araştırma  
*Neslihan Yılmaz Sezer, Menekşe Nazlı Aker, Cemile Alaca, Alev Zehra Dedeoğlu; Ankara, Türkiye*
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 113** **Rapunzel Syndrome Causing Gastric Outlet Obstruction in A 12-Year-Old Girl: Report of A Case and Review of the Literature**  
12 Yaşındaki Bir Kız Çocukta Mide Çıkım Tıkanıklığına Neden Olan Rapunzel Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi  
*Bilge Gördü, Tutku Soyer; Ankara, Türkiye*
- 119** **İzole Optik Nörit ile Prezente Olan Nörosifiliz Olgusu**  
A Case of Neurosyphilis with Isolated Optic Neuritis  
*Rıza Tan, Caner Baydar, Hamit Genç; Van, Türkiye*



# Biyokimyasal Açıdan Alkol Tayini ve Adli Bilimlerde Önemi

## Determination of Alcohol from Biochemical Perspective and Its Importance in Forensic Sciences

Emine Firdevs Yıldırım<sup>1</sup>, Mukaddes Gürler<sup>2</sup>, Aslıhan Gürbüz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Madde ve Alkol Bağımlılığı Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Alkol tüketimi insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Kronik ve akut alkol kullanımının neden olduğu suçlar giderek artan küresel bir sorundur. Sağlık sorunlarının yanı sıra ekonomik ve sosyal sorunlara da neden olmaktadır. Adli bilimlerin çalışma alanına giren intihar, cinayet, bağımlılık, kaza vb. pek çok konuda alkol kullanımı önemli bir etkidir. Küresel ölçekte adli amaçlı yapılan analizler arasında alkol tayini önemli bir yere sahiptir. Bu derlemenin amacı güncel literatür eşliğinde alkol tayini ve alkol tayininde kullanılan belirteçleri ele almaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Alkol tayini, etanol, biyobelirteç

### Abstract

Alcohol consumption is as old as human history. Crimes caused by chronic and acute alcohol use are an increasing global problem. In addition to health problems, it also causes economic and social problems. Alcohol use is an important factor in many subjects such as suicide, murder, addiction, accident, etc. which are within the scope of forensic sciences. Alcohol determination has an important place among forensic analyzes on a global scale. The aim of this review is to discuss alcohol determination and markers used in alcohol determination along with the current literature.

**Key Words:** Alcohol determination, ethanol, biomarker

### Giriş

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan 2018 yılı Küresel Alkol ve Sağlık Durum Raporu'na göre dünyada 2,3 milyar kişi alkol tüketmektedir. Zararlı alkol kullanımına bağlı olarak 2016 yılında 3 milyon kişi hayatını kaybetmiş ve 132,6 milyon kişide de maluliyet meydana gelmiştir (1). Alkol kullanımının sağlık üzerine zararlı ve kimi zaman telafisi mümkün olmayan hayati etkileri söz konusu olmakla birlikte, toplumsal, ekonomik ve sosyal açıdan yadsınamaz olumsuz etkileri mevcuttur.

Adli bilimlerde cinayetten kazaya, intihardan yaralanmaya kadar her olay türünde alkol kullanımının ve miktarının

belirlenmesi önemli bir konudur. Adli biyokimyasal analizler arasında küresel ölçekte alkol tayini en sık yapılan analizlerdendir (2).

Alkol tayininde büyük örneklem gruplarından birini de sürücüler oluşturmakta olup günlük hayatta araç kullanan her bireyin karşılaşması muhtemel olan trafik denetimlerinde alkol kontrolü, önemli bir trafik güvenliği uygulamasıdır. 2918 sayılı Karayolları Trafik Kanunu madde 48'de yasak olduğu belirtilen alkollü araç kullanımında, yaralanmanın veya ölümün söz konusu olduğu, kolluk gücünün müdahil olduğu trafik kazalarında sürücüde alkol tayini zorunlu olup biyolojik örnek (kan, tükürük veya idrar) alınarak (3) Karayolları Trafik Yönetmeliği madde

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aslıhan Gürbüz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 541 661 94 60 E-posta: aslihanavci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5089-3965

Geliş Tarihi/Received: 18.10.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 23.03.2024



97'de detayları belirtilen kan alkol miktarının yasal sınırlar (hususî otomobil sürücüleri için 0,50 promil, diğêr araç sürücüleri için 0,20 promil) dâhilinde olup olmadığı belirlenmektedir (4). Emniyet Genel Müdürlüğü tarafından 29/09/2023-01/10/2023 tarihleri arasında ülkemiz genelinde yapılan denetimlerde 39901 sürücüdên 1300 sürücünün alkol etkisinde araç kullandığı tespit edilmiştir. Söz konusu 3 günlük süre zarfında alkollü araç kullandığı tespit edilen kişi sayısı trafik güvenliği açısından endişe vericidir (5).

### Biyokimyasal Açından Alkol

Karbon, hidrojen ve oksijen atomlarından oluşan alkol, yapısında karbon atomuna bağlı hidroksil grubu bulunduran bileşiklerin genel adıdır ve alkollü içeceklerde kullanılan formu etil alkol yani etanoldür (6).

Farmakokinetik olarak alkolün emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreci tüketilen içeceğin yapısı, içme hızı, aç/tok olmak gibi pek çok faktöre bağlıdır. Alkolün yüzde birkaçı ağızda, yüzde yirmi beş kadarı midede ve kalan kısmı ise ince bağırsağın üst kısmında emilir ve dolaşıma katılır. Tüketilen alkolün yüzde doksani karaciğêrde metabolize olmaktadır. Öte yandan, yüzde onu ise solunum, terleme ve idrar ile atılır (7). Merkezi sinir sistemi üzerinden depresan bir etkiye sahip olan alkol, tüketim miktarına bağlı olarak muhakeme gücünde, motor becerilerde, koordinasyon ve reaksiyonda olumsuz etkiye neden olabilmekte (8), agresif davranışlara ve şiddete eğilimi artırabilmektedir (9).

Antemortem dönemde tüketilen alkol, karaciğêrde oksidatif ve non-oksidatif yolla metabolize olmakta ve bu süreçteki metabolitler alkol tayininde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (10,11). Postmortem dönemde ise antemortem zamanda tüketilen eksojen alkolün yanı sıra cesedin saklanma koşulu, antemortem hastalıklar, ilaç/madde kullanım durumu, kontaminasyon ve mikrobiyal faaliyet endojen alkol oluşumuna neden olabilmektedir. Postmortem süreçte endojen alkol oluşumu alkol tayini bakımından yanıltıcı bir unsur olabileceğinden kontaminasyon ve mikrobiyal faaliyet bakımından vücudun nispeten daha korunaklı bölgelerinden biyolojik örneklerin (femoral/periferik/baş/boyun veninden kan, vitröz humor, idrar vb.) analizi tercih edilmektedir (12,13).

### Alkol Tayininde Kullanılan Belirteçler

Alkol tayini için en çok tercih edilen biyolojik örnek kan olmakla birlikte, pek çok vücut sıvısında ve dokusunda analizi mümkündür. Alkol tayini nefes alkol konsantrasyonu, kan alkol konsantrasyonu (BAC), idrar alkol konsantrasyonu (UAC), alkol biyobelirteçleri ve metabolitleri; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ortalama korpüsküler hacim (MCV), karbonhidrat eksik transferrin (CDT), gamma glutamil transferaz (GGT), Beta-HEX, 5-Hidroksitriptofol (5-HTOL), 5-Hidroksiindolasetik asit (5-HIAA), asetaldehit, asetik asit, yağ asit etil esterler (YAE), etil glukronid (EtG), etil sülfat (Ets) ve

fosfatidiletanol (PEth) ile yapılabilmektedir (7,14,15). Ülkemizde kan örneklerinde etanol analizinin preanalitik, analitik, postanalitik ve doğrulama olmak üzere tüm işlem basamaklarına yönelik usul ve esaslar, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Dairesi Başkanlığı tarafından 2017/12 Tıbbi Laboratuvarlarda Kan Numunelerinde Etanol Analizi İşlemleri Genelgesi ile belirlenmiştir (16).

Alkol kullanımının tayininde klasik bir yöntem olarak sıklıkla başvurulan etanol analizi, eliminasyon hızının yüksek olması nedeniyle uzun vadede güvenilir veri sağlama açısından yetersiz kalmaktadır (17,18). Ayrıca alkol tayininde kullanılan parametrelerden bazılarının kimyasal maruziyet, gıda, ilaç, alkolsüz fermante içecek ve bazı hastalıklardan kaynaklı olarak yalancı pozitif sonuç verme riski bulunduğu bilinmektedir (19-21). Ayrım gücü kuvvetli parametrelere olan ihtiyaç nedeniyle alkol tayini çalışmaları, ilk kez kan alkol tayini yapılan 1918 yılından (22) beri hız kesmeden devam etmektedir.

Gamma glutamil transferaz (GGT), kronik ve zararlı alkol kullanımında karaciğêr hasarı nedeniyle artan bir alkol tayin belirteci olup AST, ALT, MCV belirteçleri ile paralel artış göstermektedir (23). Normal seviyede alkol tüketiminin tayini için CDT, MCV, GGT, ALT, AST belirteçlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlı olup kullanılamamakta iken aşırı alkol tüketiminin izleminde kullanılabilir (24,25). Alkol bağımlılığı olan 122 kişinin kan örneklerinde GGT, AST, ALT, CDT, MCV ve saç örneklerinde EtG analiz edilmiş; tüm katılımcıların EtG seviyesinin eşik değerin üzerinde olduğu ve tüketilen alkol miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak, GGT, AST, ALT, CDT, MCV parametreleri ile tüketilen alkol miktarı arasında korelasyon görülmemiştir (26).

5-HTOL ve 5-HIAA, seratonin metabolitleri olup alkol tüketimine bağlı olarak artan ve alkol tüketim tayininde kullanılan belirteçlerdir. Kan ve idrar örneklerinde tayinleri mümkündür. İdrarda 5-HTOL/5-HIAA oranı 0,8 g/kg alkol tüketimi sonrası 4-6 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşmakta ve 16-26 saat kadar da normal seviyenin üzerinde seyretmektedir (25,27). İdrar örneklerinde 5-HTOL/5-HIAA oranının yakın zaman alkol tüketimi için kullanışlı bir belirteç olduğu ve ölüm öncesi alkol tüketimi ile postmortem alkol oluşumunun ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir (27,28).

Zararlı alkol kullanımında PEth sentezinin etanol maruziyeti ile doğru orantılı olduğu ve kan alkol konsantrasyonunun artmasıyla artış gösterdiğini bilinmesine rağmen, aynı sürede aynı miktarda alkol tüketen kişilerde vücut kitle indeksi, alkol tüketim alışkanlıkları, genetik farklılıklar gibi etkenlerden kaynaklı olarak PEth sonucunda farklılar görülebilmektedir. Bu nedenle özellikle adli amaçlı alkol tayini için PEth'in diğêr alkol parametreleri ile kombine kullanımı önerilmektedir (29).

Yetmiş beş katılımcının peş peşe 3 akşam 20 g etanol tükettiği ve her tüketimden sonraki gün katılımcılardan PEth 16:0/18:1

(palmitik asit/oleik asit) ve 16:0/18:2 (palmitik asit/linoleik asit) analizi için kan örnekleri alınan çalışmada, Aboutara ve ark. (30), kısa süreli düşük miktarda alkol tüketiminin tespitinde PEth 16:0/18:2'nin PEth 16:0/18:1'e göre daha duyarlı olduğunu belirlemiş olmasına rağmen PEth 16:0/18:1 ve 16:0/18:2'nin birlikte çalışmasının duyarlılığı artırdığını bildirmiştir.

Uzun süreli ve zararlı alkol kullanımının izleminde ve alkol kullanımından uzak kalmanın takibinde saç örneğinde EtG analizi alkol tüketimi konusunda birkaç aylık bilgi sağlarken, alkol tüketiminin saçta tayin edilebilir aşamaya ulaşması zaman almaktadır. Bu aralığın başka bir parametre ile kontrolüne ihtiyaç duyulmaktadır. Dumitrascu ve ark. (31) alkol kullanımının tespitinde birbirilerini tamamlayıcı parametreler olmalarına rağmen mevcut bilgi birikimindeki eksiklerin uygulamalı tespiti amacıyla PEth ve EtG analizlerini birlikte kullanarak 1170 katılımcıyla gerçekleştirdikleri geniş çaplı çalışmada, katılımcıların venöz kan örneklerinde birkaç haftalık bilgi sağlayabilen PEth (16:0/18:1) ve saç örneklerinde ise birkaç aylık bilgi sağlayabilen EtG analizi yapmışlardır. Elde edilen veriler her iki parametrenin de istatistiksel olarak anlamlı sonuç verdiğini ve aralarında güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir. PEth ve EtG analizlerinden elde edilen sonuçlara göre katılımcılar alkol tüketimi bakımında her iki parametre açısından da düşük, orta ve aşırı olarak gruplandırılmış iken parametreler bazında katılımcıların %16'sının gruplandırılmasında uyumlu sonuç elde edilememiş olup bu durumun, katılımcıların alkol tüketim alışkanlıklarındaki yakın zamanlı değişimden kaynaklanabileceği yorumuna varılmıştır. Elde edilen sonuçlar, ışığında alkol tüketimine göre kişilerin sınıflandırılmasına ihtiyaç duyulan durumlar için farklı zaman aralıklarına yönelik veri eldesini mümkün kılan 2 farklı biyobelirtecin eş zamanlı çalışmasının daha güvenilir bilgi sağladığını göstermektedir (31).

Alkol tüketim miktarına yönelik bir analiz olmamakla birlikte, alkol kullanım bozuklarının tanı, teşhis, tedavi ve izleminde kullanılan CDT, spesifik ancak hassas olmayan bir belirteç olup alkol tüketimi bakımından geriye dönük 2-3 haftalık veri sağlamaktadır (15). Porpiglia ve ark. (32), trafik kazası sonrası hastaneye başvuran 929 sürücü ile gerçekleştirdikleri çalışmada BAC ve CDT analizi gerçekleştirmişlerdir. BAC değeri üzerinden 0,50 g/L yasal limitin altı ve üstü olmak üzere sürücüler iki gruba ayrılmış olup yasal limitin üzerinde BAC değeri tespit edilen 255 kişinin CDT değerlerinin ortalaması, yasal limitin altında BAC değeri tespit edilen 674 kişinin CDT ortalamasından yüksek bulunmuştur. Ayrıca, BAC değerindeki artışa paralel olarak CDT değerinin de arttığı görülmüştür. Trafik güvenliğinde, trafik kazalarının önlenmesinde, alkol kullanımına bağlı iş kazalarının önlenmesinde vb. CDT analizinin önemli veri sağlayan bir belirteç olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır (32). Alkol tüketiminde PEth ve CDT parametrelerine, cinsiyetin ve yaşın etkisinin incelendiği 6705 katılımcı ile yapılan çalışmada, yaş ile CDT ve PEth arasında zayıf bir ilişki olduğu görülmüştür. Bununla

birlikte, cinsiyet ile CDT arasında da zayıf ilişki olduğu ancak cinsiyet ile PEth arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. PEth'in yaş ve cinsiyet fark etmeksizin alkol tayinin de güvenilir bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (33).

Tüketilen alkol miktarına bağlı olarak EtG ve EtS, kanda 8-12 saate ve idrarda 24-130 saate kadar tayin edilebilmektedir (15). Trafik kazası sonucu yaralanan ve ilk 12 saat içinde hastaneye başvuran 200 kişinin katılımıyla Dengiz ve ark., (34) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, alkol ile kaza arasındaki ilişkinin aydınlatılması amacıyla kan örneklerinde BAC, EtG ve EtS analizi gerçekleştirilmiştir. Bu kişilerden %16,5'inin BAC, %35,5'inin EtG ve %23,5'inin EtS sonuçları pozitif çıkmış olup BAC pozitif olan tüm kişilerin aynı zamanda EtG ve EtS sonuçlarının da pozitif olduğu tespit edilmiştir. Tüketim miktarı ve süresi bilinmeyen kişilerle yapılan bu çalışmanın sonucuna göre özellikle, alkol ilişkili trafik kazalarında etanolün yanı sıra EtG ve EtS analizinin önemli bir tespit aracı olabileceği değerlendirilmiştir (34). Hoiseh ve ark. (35), alkollü araç kullanma iddiasına karşı sürücülerin trafik kazası ile alkol testi arasındaki sürede alkol tüketim savunmasına yönelik olarak, idrar ve kan örneklerinde etanol, EtG ve EtS kinetiğini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada; 35 katılımcı, birinci aşamada vücut ağırlıkları başına 0,51 gr alkol tüketmiş, 2 saat sonra 3 gruba ayrılmış ve ikinci aşamada vücut ağırlıkları başına sırasıyla 0,25 gr, 0,51 gr ve 0,85 gr alkol daha tüketmiş ve 7 saat süren çalışma boyunca katılımcılardan 10 kez idrar ve 17 kez kan örneği alınmıştır. Elde edilen veriler 2 modelde analiz edilmiş olup ilk modelde farklı zamanlardaki UAC/BAC (idrara alkol konsantrasyonu/kan alkol konsantrasyonu) oranlarının farkına göre etanol bazlı olarak hesaplama yapılmışken, ikinci modelde farklı zamanlardaki kan örneğinin EtG/EtS konsantrasyonlarının farkına göre hesaplama yapılmıştır. Elde edilen sonuç, her iki hesaplama modelinin de alkol tüketiminin mevcut olduğu ve son tüketim dozunun yüksek olduğu durumlarda kullanılabilmesini göstermiştir (35).

Beş yüz beş gebe kadının idrar örneğinde hızlı test çubuğu ile yapılan EtG analizinde, şüpheli ve pozitif sonuç elde edilen 62 örnek kantitatif doğrulamaya tabi tutulmuş; EtG negatif ve pozitif olarak tespit edilen örneklerin hızlı EtG test çubuğu verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu çalışma alkol kullanımının tespit ve izleminin, rutin gebelik kontrollerinin kolay ve ucuz bir yöntem olan hızlı EtG test çubuğu ile yapılabileceğini göstermiştir (36).

Al-Asmari ve ark. (37) tarafından 52 postmortem olgu, en azından kan örnekleri olanlar, BAC pozitif olanlar ve ölüm öncesi alkol tüketim şüphesi olmasına rağmen BAC ve etanol negatif iken EtG ve EtS pozitif olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ölüm zaman aralığı, çürüme, diyabet ve ölüm yerinin ölüm öncesi alkol tüketimi ile postmortem etanol sentezine etkisi için kan, vitroz sıvı, idrar örneklerinde etanol, EtG ve EtS analizi yapılmış olup diyabet belirteci olarak aseton analiz edilmiştir. Tüm vücut sıvılarında postmortem etanol sentezinin gerçekleştiği

belirlenmiştir. Diyabet öyküsü olan ve dekompozisyon olan olgularda tüm etanol kaynağının postmortem bozulma olmadığı değerlendirilmiştir. Etanol sentezinde ölüm zaman aralığının ve sıcaklığın önemli rol oynadığı; dış mekanda gerçekleşen ölümlerde iç mekanda gerçekleşenlerle kıyaslandığında sıcaklığın yüksek olması nedeniyle etanol sentezinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, EtG ve EtS düzeylerinin stabil olduğu ve böylece postmortem etanol oluşumuna yönelik bilgi sağlayabildiği görülmüştür (37).

Alkolün neden olduğu organ hasarının belirlenmesinde kullanılan YAEE'ler, kan, saç, sebüm, mekonyum gibi pek çok biyolojik örnekte tayin edilebilmektedir. Kanda ve dokuda YAEE alkol tüketim belirteci olup kronik/akut aşırı alkol tüketiminin ayırımında kullanılabilir (38). YAEE, normal alkol tüketimi sonrası kanda 3-6 saat, aşırı alkol tüketimi sonrası sebümde 15-40 saat içinde tayin edilebilmektedir (25). YAEE ölçümü için diğer vücut kollarına göre en uygun örneğin saç olduğu ancak, tüketilen miktar ile YAEE arasında oransal bir ilişki olmadığı bilinmektedir (39). Saç örneklerinde (30 mg) sıvı kromatografikütle spektrometrisi (LC-MS/MS) yöntemiyle EtG ve gaz kromatografisi (GC) yöntemiyle etil miristat, etil palmitat, etil stearat ve etil oleat'lerin (YAEE) belirlenmesi amacıyla Oppolzer ve ark. (40) tarafından 15 katılımcı ile yapılan çalışmada en çok oluşan YAEE türlerinin etil palmitat ve etil oleat olduğu görülmüştür. YAEE türlerinin ayrı ayrı çalışılması türler arası konsantrasyon değişkenliği nedeniyle önerilmemiştir. Sonuçlar genel olarak katılımcıların alkol tüketim beyanı ile uyumlu bulunmuştur. Henderson ve ark. (41), gebelikte alkol tüketimi ve yenidoğanlarda fetal alkol spektrum bozukluğunun tespiti amacıyla mekonyum örneklerinde YAEE ve EtG analizi yaptıkları çalışmada 370 kadın, gebelikte az miktarda alkol tükettiğini beyan etmiş ve beyanlarla uyumlu olarak bu annelerin bebeklerine ait mekonyum örneklerinde farklı miktarlarda YAEE tespit edilmiştir. Mekonyum örneklerinin 282'sinde YAEE ( $\geq 600$  ng/g) ve 103'ünde EtG ( $\geq 30$  ng/g) pozitif sonuç tespit edilmiş olup YAEE ve EtG arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Mekonyumda ölçülen YAEE ve EtG'nin beyana dayalı karşılaştırma yapılan bu çalışmada duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bulunmuştur (41).

EtG, EtS ve PEth, akut ve kronik alkol kullanımında duyarlı ve özgül parametrelerdir (42). Liu ve ark. (43) postmortem olguların kan örneklerinde alkol biyobelirteçlerinden EtG, EtS, PEth ve YAEE stabilitesini karşılaştırdıkları çalışmalarında, olguları etanol düzeyine ve kaynağına göre etanol negatif, haricen etanol eklenen ve etanol pozitif olmak üzere altışar örnek içeren 3 gruba ayırmışlardır. Kan örneklerinin 4 farklı sıcaklık koşulunda (-20, 4, 25 ve 37 °C) 7 gün saklandığı ve her 24 saatte bir EtG, EtS, PEth ve YAEE analizinin yapıldığı çalışmada, 4 sıcaklık koşulunda ve tüm gruplarda EtG'nin, stabilitesi en yüksek belirteç olduğu tespit edilmiş olup ölüm öncesi alkol tüketiminin tespiti için en uygun örnek saklama sıcaklık koşulunun -20 ve 4

°C olduğu görülmüştür. PEth'in ve YAEE'nin yüksek sıcaklıklarda hatalı negatif/pozitif sonuç verme riskine dikkat çekilmiş ve bu sonuçlar doğrultusunda postmortem etanol kaynağının tespiti açısından uygun parametreler olmadığı değerlendirilmiştir (43).

Saç örneklerinin analizinde hatalı sonuca neden olabilecek önemli hususlardan biri şampuan, sprey, losyon, krem, boya, saç açıcı gibi kullanılan kozmetik ürünlerin içeriğidir. Kintz ve Nicholson (44), 97 katılımcının saç örneğinde alkol tüketiminin tespiti için LC-MS/MS yöntemiyle EtG ve GC yöntemiyle YAEE analizi çalışmasında 66 katılımcının pozitif/negatif EtG ve YAEE sonuçlarının uyumlu olduğunu tespit etmiştir. Ancak 27 katılımcıda EtG negatif ve YAEE pozitif ve 4 katılımcıda EtG pozitif ve YAEE negatif sonuç tespit edilmiş; analiz sonuçlardaki uyumsuzluğun 27 katılımcının alkol içeren ve 4 katılımcının EtG içeren saç bakım ürünleri kullanımından kaynaklı olabileceği değerlendirilmiştir (44). Tüketilen alkol miktarı ile YAEE ve EtG konsantrasyonları arasındaki farklılık dikkate alındığında uzun tayin aralığına imkan sağlayan bu iki parametrenin alkol tayininde birlikte kullanılması tayinde doğruluğu artırmaktadır (45).

## Sonuç

Alkol tüketimi toplumun sağlığı ve güvenliği açısından küresel olarak kabul edilen önemli konular arasındadır. Alkol tüketimine bağlı olarak ortaya çıkan ekonomik, sosyal ve sağlık sorunlarının azaltılmasında ve önlenmesinde küresel iş birliklerinin ve politikaların önemi her geçen gün artmaktadır. Tüketimin en doğru şekilde tayin edilmesi adaletin tesisi ve caydırıcı cezaların uygulanabilmesi bakımından son derece mühimdir. Bugün gelinen noktada antemortem ve postmortem alkol tayini bilimsel olarak geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış belirteçler vasıtasıyla gerçekleştirilmektedir. Analizlerin tayininde kalitenin artırılması, ucuz ve hızlı yöntemlerin geliştirilmesi, kullanılan belirteçlerin ayırım gücünün yükseltilmesi, sağlanan bilgi ve zaman aralığının hedef odaklı özgüllüğünün artırılması gibi amaçlarla alkol tayinine yönelik olgu ve kohort çalışmalarına olan ihtiyaç devam etmektedir. Alkol tayininde kullanılan belirteçlerden literatürde öne çıkan PEth, EtG, EtS ve YAEE belirteçlerinin hangi soruya (alkol tüketimi var mı/yok mu, antemortem/postmortem tüketim miktarları ve zamanı, hangi biyolojik örnek hangi veriyi sağlar, elde edilen veriler hatalı pozitif/negatif olabilir mi, hatalı sonuca neden olan etmenler nelerdir vb.) daha iyi yanıt oluşturacak veriyi sağladığı genel hatlarıyla bilinmekle birlikte, rutin analizlerde kullanımı bu derlemede ele alındığı üzere güncel literatürün takibi ile mümkündür.

## Etik

## Yazarlık Katkıları

Konsept: E.F.Y., M.G., A.G., Dizayn: E.F.Y., M.G., A.G., Veri Toplama veya İşleme: E.F.Y., M.G., A.G., Analiz veya Yorumlama:

E.F.Y., M.G., A.G., Literatür Arama: E.F.Y., M.G., A.G., Yazan: E.F.Y., M.G., A.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Çalışma herhangi bir kurum, kuruluş ya da kişi tarafından finanse edilmemiştir.

## Kaynaklar

- WHO, Global Status Report on Alcohol and Health. 2018.
- Vance CS, Carter CR, Carter RJ, et al. Comparison of Immediate and Delayed Blood Alcohol Concentration Testing. *J Anal Toxicol.* 2015;39:538-544.
- Karayolları Trafik Kanunu. 1983; <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2918.pdf>.
- Karayolları Trafik Yönetmeliği. 1997; <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/yonetmelik/7.5.8182.pdf>.
- Alkol ve Uyuşturucu/Uyarıcı Madde Denetimi. 2023; <https://www.egm.gov.tr/alkol-ve-uyusturucuuyarici-madde-denetimi-gerceklestirildi-06-10-2023#:~:text=Alkol%20ve%20uyu%C5%9Fturucu%20fuyar%C4%B1c%C4%B1%20madde%20kullan%C4%B1m%C4%B1na%20ba%C4%9Fli%C4%B1%20meydana%20gelen%20trafik,%C3%BCIke%20genelinde%20%C3%B6zel%20denetim%20ger%C3%A7ekle%C5%9Ftirildi>
- Petrucci RH, Herring FG, Madura JD, Bissonnette C. *General Chemistry: Principles and Modern Applications.* 10th ed. Pearson. 2010. p. 96-97.
- Houck MM, Siegel JA. *Fundamentals of Forensic Science.* 2nd ed. Academic Press. 2010.p.341-368.
- Lees B, Meredith LR, Kirkland AE, et al. Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacol Biochem Behav.* 2020;192:172906.
- Geniş B, Şahin F, Gürhan N. Alkol/Madde Kullanım Bozukluklarında Şiddet ve İntiharın Nörobiyolojik Temelleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2022;14:264-275.
- Heier C, Xie H, Zimmermann R. Nonoxidative ethanol metabolism in humans—from biomarkers to bioactive lipids. *IUBMB Life.* 2016;68:916-923.
- Hyun J, Han J, Lee C, et al. Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2021;22:5717.
- Olds ML, Jones AW. Preanalytical factors influencing the results of ethanol analysis in postmortem specimens. *J Anal Toxicol.* 2024;48:9-26.
- Savini F, Tartaglia A, Coccia L, et al. Ethanol Determination in Post-Mortem Samples: Correlation between Blood and Vitreous Humor Concentration. *Molecules.* 2020;25:2724.
- Harris JC, Leggio L, Farokhnia M. Blood Biomarkers of Alcohol Use: A Scoping Review. *Curr Addict Rep.* 2021;8:500-508.
- Andresen-Streichert H, Müller A, Glahn A, et al. Alcohol Biomarkers in Clinical and Forensic Contexts. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:309-315.
- Sağlık Bakanlığı. *Tıbbi Laboratuvarlarda Kan Numunelerinde Etanol Analizi İşlemleri Genelgesi* 2017.
- Neumann J, Beck O, Bottcher M. Phosphatidylethanol, ethyl glucuronide and ethanol in blood as complementary biomarkers for alcohol consumption. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab.* 2021;22:3-7.
- Fakhari S, Waszkiewicz N. Old and New Biomarkers of Alcohol Abuse: Narrative Review. *J Clin Med.* 2023;12:2124.
- Özhan Y, Balku J, Sipahi H. Nefes Alkol Testinde Yalancı Pozitifliğe Sebep Olan İlaç, Gıda ve Alkolsüz İçecekler. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy.* 2020;40:103-113.
- Albano J, Patarroyo-Aponte GD, Mahmood E. Case of acute hepatic injury and elevated ethanol levels in a non-alcoholic adult. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e229814.
- Dasgupta A. *Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing.* 2nd ed. Academic Press. 2019.
- Paprocki S, Qassem M, Kyriacou PA. Review of Ethanol Intoxication Sensing Technologies and Techniques. *Sensors.* 2022;22:6819.
- Mırsal H, Kalyoncu ÖA, Pektaş Ö, ve ark. Gamma Glutamil Transferaz Düzeyi Yüksek Alkol Bağımlılarının Özellikleri. *Bağımlılık Dergisi.* 2006;7:135-139.
- Conigrave KM, Davies P, Haber P, et al. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction.* 2003;98:31-43.
- Trius-Soler M, Pratico G, Gürdeniz G, et al. Biomarkers of moderate alcohol intake and alcoholic beverages: a systematic literature review. *Genes Nutr.* 2023;18:7.
- Ghosh S, Jain R, Rao R, et al. Does ethyl glucuronide in hair correlate with alcohol consumption? A comparative study with other traditional biomarkers among individuals with alcohol dependence syndrome. *Alcohol.* 2023;106:55-60.
- Lin Z, Wang H, Jones AW, et al. Evaluation and review of ways to differentiate sources of ethanol in postmortem blood. *Int J Legal Med.* 2020;134:2081-2093.
- Santhosh SR, Sampath S, Gupta A. Determination of serotonin metabolites in urine sample by liquid chromatography-mass spectrometry as biomarkers of recent alcohol intake: Implication for aircraft accident investigation. *Med J Armed Forces India.* 2021;77:51-57.
- Perilli M, Toselli F, Franceschetto L, et al. Phosphatidylethanol (PEth) in Blood as a Marker of Unhealthy Alcohol Use: A Systematic Review with Novel Molecular Insights. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12175.
- Aboutara N, Jungen H, Szewczyk A, et al. PEth 16:0/18:1 and 16:0/18:2 after consumption of low doses of alcohol—A contribution to cutoff discussion. *Drug Test Anal.* 2023;15:104-114.
- Dumitrascu C, Gys C, Wille SMR, et al. The complementarity of phosphatidylethanol in whole blood and ethyl glucuronide in hair as biomarkers for the monitoring of alcohol use. *Drug Test Anal.* 2023;1-8.
- Porpiglia NM, Tagliaro F, Micciolo R, et al. New evidence of high association between carbohydrate deficient transferrin (CDT) and alcohol-related road traffic accidents. A retrospective study on 929 injured drivers. *Forensic Sci Int.* 2022;340:111438.
- Arving A, Hoiseth G, Hilberg T, et al. Comparison of the Diagnostic Value of Phosphatidylethanol and Carbohydrate-Deficient Transferrin as Biomarkers of Alcohol Consumption. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021;45:153-162.
- Dengiz H, Daglioglu N, Goren İE. Assessment of recent alcohol consumption by detecting ethyl glucuronide and ethyl sulphate level among traffic accident patients. *Traffic Inj Prev.* 2020;21:371-374.
- Hoiseth G, Nilsson GH, Lundberg R, et al. Evaluating the hip-flask defence using analytical data from ethanol and ethyl glucuronide. A comparison of two models. *Forensic Sci Int.* 2020;316:110409.
- Jolma M, Koivu-Jolma M, Niemela O, et al. Rapid urine screening for ethyl glucuronide from pregnant women as a tool for detecting prenatal alcohol exposure. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23:464.
- Al-Asmari AI, Altowairgi MM, Al-Amoudi DH. Effects of postmortem interval, putrefaction, diabetes, and location of death on the analysis of ethyl glucuronide and ethyl sulfate as ethanol biomarkers of antemortem alcohol consumption. *Forensic Sci Int.* 2022;335:111280.
- Soderberg BL, Salem RO, Best CA, et al. Fatty acid ethyl esters. Ethanol metabolites that reflect ethanol intake. *Am J Clin Pathol.* 2003;119:S94-9.
- Susse S, Selavka CM, Mieczkowski T, et al., Fatty acid ethyl ester concentrations in hair and self-reported alcohol consumption in 644 cases from different origin. *Forensic Sci Int.* 2010;196:111-7.
- Oppolzer D, Barroso M, Passarinha L, et al. Determination of ethyl glucuronide and fatty acid ethyl esters in hair samples. *Biomed Chromatogr.* 2017;31:e3858.
- Henderson EM, Tappin D, Young D, et al. Assessing maternal alcohol consumption in pregnancy: comparison of confidential postnatal maternal interview and measurement of alcohol biomarkers in meconium. *Arch Dis Child.* 2023;108:659-664.
- Tawiah KD, Riley SB, Budelier MM. Biomarkers and Clinical Laboratory Detection of Acute and Chronic Ethanol Use. *Clin Chem.* 2022;68:635-645.

43. Liu Y, Zhang X, Li J, et al. Stability of Ethyl Glucuronide, Ethyl Sulfate, Phosphatidylethanol and Fatty Acid Ethyl Esters in Postmortem Human Blood. *J Anal Toxicol.* 2018;42:346-352.
44. Kintz P, Nicholson D. Testing for ethanol markers in hair: discrepancies after simultaneous quantification of ethyl glucuronide and fatty acid ethyl esters. *Forensic Sci Int.* 2014;243:44-46.
45. Pragst F, Rothe M, Moench B, et al. Combined use of fatty acid ethyl esters and ethyl glucuronide in hair for diagnosis of alcohol abuse: interpretation and advantages. *Forensic Sci Int.* 2010;196:101-110.

# Use of del Nido Cardioplegia Solution for Different Age Groups (Pediatric/Adult) in Cardiovascular Surgery

Kalp ve Damar Cerrahisinde Farklı Yaş Gruplarında (Pediyatrik/Erişkin) del Nido Kardiyopleji Solüsyonunun Kullanımı

© Oğuzhan Durmaz, © Nur Dikmen, © Evren Özçınar, © Emre İlhan

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara, Türkiye

## Abstract

The use of cardioplegia is an indispensable method of myocardial protection in surgical procedures with cardiac arrest in both pediatric and adult patients. In cardiac surgery, pharmacological arrest with cardioplegia solutions is the most prevalent and valid method for myocardial protection. Although in pediatric cardiac surgery, del Nido cardioplegia solution has been used for decades, its use in adult cardiac surgery is a relatively new phenomenon. More data are available due to its widespread use for many years in pediatric and infant patients; however, data on its use in adult patients are more limited. del Nido cardioplegia solution has been reported to be superior in several aspects in pediatric cardiac surgery. More evidence-based studies are needed to ensure optimal use of this myocardial protection technique for different age groups in a safer way. In this review, studies on the use of del Nido cardioplegia solution in different age groups are discussed.

**Key Words:** del Nido adult, del Nido pediatric, cardioplegia, myocardial protection

## Öz

Kardiyopleji, hem pediatrik hem de erişkin hastalarda kalbin durdurulmasıyla yapılan cerrahi prosedürlerde, miyokard korumasının ayrılmaz ve gerekli bir yöntemidir. Kalp cerrahisinde, miyokardın korunması için kardiyopleji solüsyonlarıyla uygulanan farmakolojik arrest en yaygın ve geçerli yöntemdir. del Nido kardiyopleji solüsyonu pediatrik kalp cerrahisinde onlarca yıldır kullanılmasına rağmen, yetişkin kalp cerrahisinde kullanımı nispeten yeni bir olgudur. Pediatrik ve infant hastalarda uzun yıllardır yaygın olarak kullanılması nedeniyle daha fazla veri mevcuttur; ancak erişkin hastalarda kullanımına dair veriler daha sınırlıdır. del Nido kardiyopleji solüsyonunun pediatrik kardiyak cerrahide çeşitli yönlerden daha üstün olduğu raporlanmıştır. Bu miyokard koruma tekniğininin farklı yaş gruplarında daha güvenli bir şekilde optimal kullanımını sağlamak için daha fazla kanıta dayalı çalışma gerekmektedir. Bu derlemede farklı yaş gruplarında del Nido kardiyopleji solüsyonunun kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** del Nido yetişkin, del Nido pediatrik, kardiyopleji, miyokardiyal koruma

## Introduction

Myocardial protection is the most important issue of all modern era cardiac surgery procedures. Although myocardial protection is often referred to as "cardioplegia", these terms should not be used interchangeably. Myocardial protection includes the preoperative process, selection of optimal

cardiopulmonary bypass techniques, anesthetic agents, topical cooling, avoidance of distension, surgical repair, and management of hemodynamic parameters (1). Myocardial protection is a complex process involving all actors in the operating room, including anesthesiologist, surgeon and perfusionist (2). Cardioplegia is a basic cardioprotective pharmacological treatment for electromechanical cardiac arrest during cardiac surgery (3,4).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nur Dikmen, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Ankara, Türkiye

Phone: +90 312 595 60 80 E-mail: nurdikmen@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7515-8465

Received/Geliş Tarihi: 22.01.2024 Accepted/Kabul Tarihi: 27.02.2024



In the myocardial protection technique, the applied elements which are designed to quickly arrest the heart in diastole, create an immobile working area, and provide reliable protection against ischemia-reperfusion injury (5). del Nido cardioplegia solution is considered to be economically and clinically effective. Therefore, the relevance in this myocardial protection method is constantly increasing (6). In this review, current studies on the use of del Nido cardioplegia solution in different age groups are summarized.

### Myocardial Protection and Cardioplegia

In the last century, the surgical repair of congenital anomalies has evolved. In the 1950s, the studies of Kirklin, Lillehei, Bigelow, and Gibbon have reformed cardiac surgery safer (3,7). The science of myocardial protection began in the 1950s and has developed since then. In the 1980s and 1990s, the cornerstones of the cardioplegia strategy have been reshaped (crystalloid or blood, hot, warm or cold, continuous or intermittent, antegrade or retrograde cardioplegia) (8). In recent years, the mortality rate has decreased significantly in consequence of the use of new cardioprotective strategies and technologies as well as basic practice (9).

The idea of myocardial preservation in the perioperative period was first mentioned by Bigelow in a review published in 1950. Bigelow proved that myocardial preservation is possible with hypothermia method in dogs. Later, it was reported by Melrose in 1955 that reversible cardiac arrest could be achieved chemically. Bretschneider defined a low sodium and calcium free cardioplegia solution in his study in 1964. Another cardioplegia, St. Thomas solution was described in 1975 (10). This solution was used in St. Thomas hospital (11). Follette et al. (12) in the late 1970s, he introduced the use of blood cardioplegia to induce myocardial arrest (3). In the early 1990s, a new formulation, del Nido cardioplegia solution, was improved for myocardial protection (13).

Diastolic arrest is an obligation in all cases that require cross-clamping of the aorta during the operation. The purpose of cardioplegia is to limit reperfusion injury and maintain myocardial function during ischemic arrest. The most important factors contributing to myocardial protection are temperature of cardioplegia, chemical components of cardioplegia and delivery method (antegrade/retrograde). To prevent intracellular calcium accumulation and to optimize myocardial energy production during warming and reperfusion, acid buffering and myocardial edema should be managed by minimizing free oxygen radicals and achieving substrate supplementation (13-16). Clamping the aorta cut-off the blood flow to the coronary arteries. The role of cardioplegia is to reduce the undesirable effects of cardiac ischemia. The optimal cardioplegia solution should rapidly arrest the myocardium, reduce myocardial energy demand, preserve intracellular electrolytes during

the ischemic period and stop electromechanical activity (3). Immature myocardium of infant and newborn patients includes anatomical, physiological, structural and functional changes compared to adult myocardium. Therefore, myocardial protection requires a different strategy (1). Today, cardioplegia solutions; are divided into two groups as blood and crystalloid cardioplegia (Table 1). Crystalloid formulations are divided into two groups, intracellular and extracellular, according to their ionic components (8).

### del Nido Cardioplegia Solution

Cardioplegia solution is an indispensable and required myocardial protection method for patients of each ages in all cardiac surgical interventions that achieve cardiac arrest. In the early 1990s, under the leadership of Pedro del Nido, Hung Cao-Dan, K. Eric Sommers, and Akihiko Ohkado improved a new formulation for myocardial protection at the University of Pittsburgh (Pittsburgh, PA). The original solution has been modified, eventually known as del Nido cardioplegia in the literature and clinical practice. del Nido cardioplegia solution has a unrivaled formulation of four units of crystalloid for one unit of whole blood and is usually used as a single dose. Despite the formulation was improved firstly for use in pediatric patients, its use in adult cardiac surgery is as well increasing (13).

del Nido Cardioplegia solution contains a base solution (Plasma-Lyte A) with an electrolyte composition similar to the extracellular fluid content. Electrolyte concentrations in this solution at pH 7.4; 140 mEq/L sodium, 5 mEq/L potassium, 98 mEq/L chloride, 3 mEq/L magnesium, 23 mEq/L gluconate and 27 mEq/L acetate. For cardioplegia, the ingredients added to this base solution are listed in Table 2. In this formulation, one unit of highly oxygenated whole blood of the patient is added to four units of base solution. This blood is usually obtained from the

**Table 1: Classification of cardioplegia**

Crystalloid cardioplegia		Blood cardioplegia	
Intracellular	Extracellular	Blood amount	Temperature
- Bretschneider HTK	- St. Thomas - Celsior - Plegisol - del Nido	- With hemodilution - Only blood	- Cold - Warm - Hot

**Table 2: Contents of del Nido cardioplegia solution (13)**

Contents	Volume (mL)
Plasma-Lyte A	1000
Mannitol 20%	16.3
MgSO <sub>4</sub> 50%	4
NaHCO <sub>3</sub> 8.4%	13
KCl (2 mEq/mL)	13
Lidocaine 1%	13



bypass circuit. The calcium concentration of this cardioplegia can be defined as trace amounts, as 20% of it contains blood in the muscle. Trace calcium has been shown to be preferable over acalcemic or normal levels (17-21).

del Nido cardioplegia solution is usually given as a single dose (20 mL/kg). The maximum cardioplegia dose for patients over 50 kg is usually limited to one liter. Additional cardioplegia volume can be applied in conditions such as hypertrophic hearts, aortic regurgitation, and known coronary disease. For procedures requiring shorter cross-clamp time (<30 minutes), the cardioplegia dose of 10 mL/kg can be used. The delivery temperature is 8-12 °C. Cardioplegia dose is usually given as 20 mL/kg with a system pressure of 100-200 mmHg in 1-2 minutes. This method is performed with a cardioplegia conduction flow rate of 10-20 mL/kg/min for pediatric patients (13).

### Use of del Nido Cardioplegia in Pediatric Patients

del Nido cardioplegia solution has been widely used in pediatric cardiac surgery. Cardioplegia is initially the same for infant and pediatric patients; The volume is simply adjusted for flow and pressure (13). The advantages of the single-dose cardioplegia strategy are the avoidance of disruption to the surgical procedure and an importantly reduction in cross-clamp time. As an extracellular cardioplegic solution, del Nido solution meets these goals and has been successfully used in pediatric cardiac surgery (22).

O'brien et al. (23) showed that pediatric patients had reduced troponin T release compared to those receiving adult cardioplegia solution. They evaluated pediatric cardioplegia delivery (del Nido) and standard adult cardioplegia (modified Buckberg) in rat cardiomyocytes in their study and compared them with short-term outcomes in pediatric cardiac surgery patients.

In North America, reports from pediatric cardiothoracic surgeons have expressed that a single dose del Nido cardioplegia solution is the most used myocardial protection strategy (38%), regardless of cross-clamp duration (24).

Charette et al. (25) were grouped thirty-four pediatric patients with aortic cross-clamp times greater than 90 minutes with multi-dose modified adult solution and del Nido single-dose solution. They found that there were significant differences between the groups in perioperative glucose levels and the number of cardioplegia doses. Buel et al. (26) conducted a study in pediatric patients comparing the defibrillation rates of St. Thomas and del Nido cardioplegia solutions after cross-clamping. They showed that patients in all weights in the del Nido group had a reduction in defibrillation rates after cross-clamp removal.

The study consisted of 100 pediatric patients younger than 12 years who underwent elective surgical repair for ventricular

septal defects and tetralogy of Fallot. They reported that the duration of mechanical ventilation, hospital and intensive care unit stay periods were significantly lower in the del Nido group. In addition, del Nido group has been shown to have lower Troponin-I release at 24-hour intervals (27).

Gorjipour et al. (28) compared inflammatory responses between patients who received del Nido and multiple doses of St Thomas cardioplegia solution in cardiopulmonary bypass surgery for repair of tetralogy of Fallot in a randomized clinical trial. They showed that the anti-inflammatory cytokine response was significantly better in the St Thomas group than in the Del Nido group. They concluded that this effect may be due to the shorter application intervals of St Thomas cardioplegia solution, which prevents increased metabolic demand, myocardial rewarming, and hypoxia.

### Use of del Nido Cardioplegia in Adult Patients

In pediatric cardiac surgery, del Nido cardioplegia solution has been commonly used for almost 20 years (29). Although del Nido cardioplegia solution has been used in pediatric cardiac surgery for decades, its use in adult cardiac surgery is relatively new (30).

Considering the ease of administration, avoiding surgical procedure interruption and cost reduction potential, interest in del Nido solution is increasing in the adult heart surgery (31). The use of del Nido cardioplegia has become widespread in adult cardiac surgery centers in recent years and successful results have been obtained (13). Considering the ease of management and longer recovery interval, there is increasing interest in the use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery patients (30). O'blenes et al. (21) evaluated that cardioplegic solution used for pediatric hearts (del Nido cardioplegia) may also be beneficial for elderly patients, as aged hearts and immature cardiomyocytes have similar properties. They compared its effect on the membrane potential of cardiomyocytes in aging rat hearts with standard cardioplegic solution. They used a newly isolated cardioplegic arrest and reperfusion cell model. In conclusion, del Nido cardioplegia preventing Ca<sup>2+</sup>-induced hypercontraction during early reperfusion has the potential to provide superior myocardial protection in aging hearts.

Govindapillai et al. (32) was evaluated recovery rates in isolated cardiomyocytes from aged rats (approximately 24 months) after 60-minute cardioplegic arrest with del Nido cardioplegia. del Nido cardioplegia has been shown to prevent spontaneous contractions during arrest and reduce troponin release in isolated elderly hearts. In isolated aged rat hearts, the del Nido cardioplegia strategy has been shown to be associated with less spontaneous activity during functional recovery compared to the standard multiple-dose 4:1 blood cardioplegia strategy and reduced myocardial damage during arrest.

del Nido and St. Thomas solutions were compared in studies on adult patients. In a study that included 100 patients who underwent valve replacement or coronary artery bypass grafting, it was shown that bypass times and cross-clamp times were less in the del Nido group. It was also shown that postoperative ejection fraction was better in the del Nido group (33). Redo surgeries generally require long and cardiopulmonary bypass and cross-clamp times. Sorabella et al. (34) investigated the use of del Nido cardioplegia and blood cardioplegia in reoperative aortic valve surgery (113 adult patients). It was reported that there was no difference between the two groups in terms of cross-clamp time, bypass time, postoperative complication rate, or patient outcomes (34).

Loberman et al. (35) compared both del Nido and whole blood cardioplegia groups in their study (coronary artery bypass grafting + valve patients) and reported similar clamping and cardiopulmonary bypass times. Higher CK-MB levels were observed at 24 hours in the del Nido group; however, they revealed that the incidence of postoperative atrial fibrillation is lower.

In adult isolated mitral or aortic valve surgeries, del Nido cardioplegia solution is relatively safe for use mainly. There are advantages such as reduced probability of surgical procedural interruption, lower fluctuations in intraoperative blood glucose levels, less need for postoperative insulin use, reduction in surgical time and lower cost in some surgical approaches (31).

Ota et al. (29) retrospectively evaluated the short-term (in-hospital) clinical outcomes of using del Nido cardioplegia solution in patients undergoing aortic valve replacement surgery. They compared these results with patients using conventional blood cardioplegia. del Nido cardioplegia technique could have enhanced the surgery by eliminating repeated cardioplegia dosing and retrograde cannulation and has been associated with shorter cross-clamp times (29).

Valooran et al. (22) published a review article on the use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery. It has been revealed that intraoperative peak glucose levels and insulin requirement reduce with del Nido cardioplegia, which may have prognostic value. It has been reported that the incidence of atrial fibrillation and the number of defibrillations are lower with the use of this technique. As a result, they reported that there are no prospective randomized trials and a protocol-based approach is needed for its use in adults.

Ziazadeh et al. (36) compared the efficacy and results of a single dose del Nido cardioplegia with standard blood cardioplegia in minimally invasive aortic valve surgery. Their study included 178 non-randomized, single-center patients. In minimally invasive aortic valve surgery, del Nido has facilitated the cardioprotective regimen and reduced the aortic cross clamp time. Provided myocardial protection and clinical outcomes

equivalent to blood cardioplegia. As a result of the study, del Nido associated it with reduced cardiopulmonary bypass time and glucose levels.

Guajardo Salinas et al. (37) compared the outcomes of all patients using 4:1 blood cardioplegia with a single dose of 1:4 del Nido cardioplegia in 40 patients undergoing coronary artery bypass surgery. They concluded that a single dose of del Nido cardioplegia can be used in coronary surgery with good results.

In another study, the clinical results of del Nido and blood cardioplegia for cardiac protection in adult coronary artery bypass grafting patients were compared. Both cardioplegia have been reported to provide equivalent myocardial protection and clinical outcomes. del Nido has been associated with lower cardiopulmonary bypass time and glucose levels (38).

Ramanathan et al. (39) retrospectively reviewed 142 adult patients (valvular, aortic, and bypass procedures) using del Nido and Buckberg cardioplegia. They showed that less cardioplegia dose was used and less defibrillation was recorded in the del Nido group. However, no significant difference was observed in the incidence of postoperative events (39).

## Discussion

There are some vague concerns that need to be addressed before the routine adoption of del Nido cardioplegia use in adult cardiac surgery. Although the benefits of del Nido cardioplegia are attractive, the lack of a well-established protocol for its use is a major limitation of its routine use, as noted in recent studies. Despite being quite cost-effective, evidence for the use of del Nido cardioplegia in adults is relatively scarce (22). Despite the large number of unpublished cases of its use in adults in some centers, published clinical and animal data are few (31).

According to Sanetra et al. (6) of del Nido cardioplegia solutions; there are only a few randomized studies in pediatric patients and no randomized studies in adult patients. They reported that prospective, randomized studies should be conducted to prove the hypothesis of the feasibility or superiority of del Nido cardioplegia solution over other cardioplegia solutions in terms of myocardial protection (6). In our clinic, we lately use del Nido solution to take the advantages of the effects, such as, the ease of administration, avoiding surgical procedure interruption and cost reduction potential. In the early period we get good results, but we need comparative randomized studies to give precise and numerical results.

## Conclusion

del Nido Cardioplegia solution provides comfort without any interruption for cardioplegia delivery during the procedure and is associated with less cross-clamp time. Furthermore,

preparation and storage of del Nido cardioplegia is easy. Data on the use of del Nido cardioplegia solution differ for different age groups. Although there are more data due to its widespread use in pediatric and infant patients for a long time, data on its use in adult patients are limited. Although this cardioplegia solution is considered as pediatric cardioplegia, its clinical efficacy in protecting mature myocardium needs to be further determined. Despite being quite cost-effective, evidence for the use of del Nido in adults is relatively scarce. More evidence-based studies are needed to ensure safer and optimal use of this myocardial protection technique in different age groups.

## Ethics

### Authorship Contributions

Concept: O.D., N.D., E.Ö., E.İ., Design: O.D., N.D., E.Ö., E.İ., Analysis or Interpretation: O.D., N.D., E.Ö., E.İ., Literature Search: O.D., N.D., E.Ö., E.İ., Writing: O.D., N.D., E.Ö., E.İ.

**Conflict of Interest:** The authors have no financial disclosures that would be a potential conflict of interest with the current manuscript.

**Financial Disclosure:** No financial and non-financial benefits have been received or will be received from any party related directly or indirectly to the subject of this article.

## References

1. Tschaut Rudolf J, Dreher M, Walczak A, et al. Extracorporeal circulation in theory and practice. Pabst Science Publishers. Lengerich, Germany, 2020.
2. Durandy Y. Pediatric myocardial protection. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:85-90.
3. Whittaker A, Aboagdir M, Mahbub S, et al. Myocardial protection in cardiac surgery: how limited are the options? A comprehensive literature review. *Perfusion.* 2021;36:338-351.
4. Chatrath R, Kaul T, Walker D. Myocardial protection during cardioplegia in open-heart surgery: a review. *Can Anaesth Soc J.* 1980;27:381-388.
5. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult.* Fourth Edition. McGraw Hill Professional, 2012.
6. Sanetra K, Pawlak I, Cisowski M. Del Nido cardioplegia - what is the current evidence? *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2018;15:114-118.
7. Jonas RA, Di Nardo J, Laussen RC, et al. Why early primary repair? In *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease.* London, 2004, pp 3-6.
8. Gravlee GP, Davis RF, Hammon J, et al. *Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Support: Principles and Practice.* Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
9. Bretschneider HJ, Hübner G, Knoll D, et al. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg.* 1975;16:241-260.
10. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation.* 1976;54:193-202.
11. Braimbridge Mv, Chayen J, Bitensky L, et al. Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? Report on preliminary clinical experience as assessed cytochemically. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;74:900-906.
12. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, et al. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion and intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:604-619.
13. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. *J Extra Corpor Technol.* 2012;44:98-103.
14. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, et al. Elective cardiac arrest. *The Lancet.* 1955;266:21-23.
15. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, et al. Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84:667-677.
16. Bolling K, Kronon M, Allen BS, et al. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: the superiority of hypocalcemic versus normocalcemic blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:1193-1201.
17. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, et al. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: Without aortic clamping: VII. Counteraction of oxidant damage by exogenous antioxidants: Coenzyme Q10. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1221-1227.
18. Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol.* 1981;102:241-255.
19. Swanson DK, Pasaoglu I, Berkoff HA, et al. Improved heart preservation with UW preservation solution. *J Heart Transplant.* 1988;7:456-467.
20. Rebeyka IM, Axford-Gatley RA, Bush BG. Calcium paradox in an in vivo model of multidose cardioplegia and moderate hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:475-483.
21. O'Blenes SB, Friesen CH, Ali A, et al. Protecting the aged heart during cardiac surgery: The potential benefits of del Nido cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:762-769.
22. Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, et al. Del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery scopes and concerns. *Perfusion.* 2016;31:6-14.
23. O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, et al. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1517-1524.
24. Kotani Y, Tweddell J, Gruber P, et al. Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a North American multi-institutional survey. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:923-929.
25. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, et al. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion.* 2012;27:98-103.
26. Buel ST, Striker CW, O'Brien JE. del Nido versus St. Thomas cardioplegia solutions: a single-center retrospective analysis of post cross-clamp defibrillation rates. *J Extra Corpor Technol.* 2016;48:67-70.
27. Talwar S, Bhoje A, Sreenivas V, et al. Comparison of del Nido and St Thomas cardioplegia solutions in pediatric patients: a prospective randomized clinical trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;29:366-374.
28. Gorjipour F, Dehaki MG, Totonchi Z, et al. Inflammatory cytokine response and cardiac troponin I changes in cardiopulmonary bypass using two cardioplegia solutions; del Nido and modified St. Thomas': a randomized controlled trial. *Perfusion.* 2017;32:394-402.
29. Ota T, Yerebakan H, Neely RC, et al. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution. *Perfusion.* 2016;31:27-33.
30. Kim K, Ball C, Grady P, et al. Use of del Nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the Cleveland Clinic: perfusion implications. *J Extra Corpor Technol.* 2014;46:317-323.
31. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, et al. del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:626-636.
32. Govindapillai A, Hua R, Rose R, et al. Protecting the aged heart during cardiac surgery: use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:940-948.
33. Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, et al. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution - two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016;13:295-299.

34. Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, et al. Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg.* 2014;29:445-449.
35. Loberman D, Neely RC, Fitzgerald D, et al. Modified del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery; safety and efficacy. *J Cardiol Curr Res.* 2014;1:00042.
36. Ziazadeh D, Mater R, Himelhoch B, et al. Single-dose del Nido cardioplegia in minimally invasive aortic Valve Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;29:471-476.
37. Guajardo Salinas GE, Nutt R, Rodriguez-Araujo G. Del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery. *Perfusion.* 2017;32:68-73.
38. Timek T, Willekes C, Hulme O, et al. Propensity matched analysis of del Nido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting: initial experience with 100 consecutive patients. *Ann Thorac Surg.* 2016;101:2237-2241.
39. Ramanathan R, Parrish DW, Armour TK, et al. Use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63:624-627.

# Descriptive and Predictive Analysis of Artificial Intelligence Research and Innovation in Health

## Sağlık Alanında Yapay Zeka Araştırma ve İnovasyonunun Tanımlayıcı ve Öngörücü Analizi

© Murat Kavruk<sup>1</sup>, © Esra Menfaatli<sup>2</sup>, © Arta Armani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Istanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, İstanbul, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** The aim of this study is to assess the research and innovation status of artificial intelligence (AI) in health sciences with a special focus on different application areas in health sciences and start-ups companies.

**Materials and Methods:** Here in, two different datasets were used for analysis. The Web of Science database was analyzed to examine the scientific and technological knowledge production of AI technology in the health sector in general and in predetermined application areas. Secondly, the database of the technological investment portal dealroom.co, which includes innovative start-up organizations that produce AI-based solutions in the field of digital therapeutics and healthtech, was investigated.

**Results:** In terms of contribution to AI-related literature, the USA and China lead in AI-focused publications, while Germany (22.2%) and the USA (21%) have the most health-specific coverage. Italy, Canada and the England follow these countries respectively (13.8%). Türkiye's rate was found to be 10.1%. On the other hand, the United Kingdom (n=24) and Israel (n=21) stand out in terms of AI-powered start-ups in the health sector. Türkiye stands in the top ten countries distributing to AI-powered health science research but has no companies in the same field.

**Conclusion:** AI in healthcare is on the rise, driven by increased research and applications, especially during the coronavirus disease-2019 pandemic. Some health subtopics remain underexplored, but start-ups are making promising strides. Wider AI adoption in healthcare is expected as financial and regulatory challenges are addressed.

**Key Words:** Artificial Intelligence (AI), healthcare sector, healthcare research

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, sağlık bilimlerinde ve start-up şirketlerinde farklı uygulama alanlarına odaklanarak sağlık bilimlerinde yapay zekanın (AI) araştırma ve yenilik durumunu değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada analiz için iki farklı veri seti kullanılmıştır. AI teknolojisinin genel olarak sağlık sektöründe ve önceden belirlenen uygulama alanlarında bilimsel ve teknolojik bilgi üretimini incelemek amacıyla Web of Science veri tabanı analiz edildi. Ardından, dijital tedavi ve sağlık teknolojileri alanında AI tabanlı çözümler üreten yenilikçi start-up organizasyonlarının yer aldığı teknolojik yatırım portalı dealroom.co'nun veri tabanı analiz edildi.

**Bulgular:** AI ile ilgili literatüre katkı açısından, AI odaklı yayınlarda ABD ve Çin başı çekerken, sağlığa özel yayınlarda en fazla Almanya (%22,2) ve ABD (%21) yer alıyor. Bu ülkeleri sırasıyla İtalya, Kanada ve İngiltere (%13,8) takip etmektedir. Türkiye'de ise bu oran %10,1 olarak belirlendi. Öte yandan sağlık sektöründe AI destekli start-up'lar açısından Birleşik Krallık (n=24) ve İsrail (n=21) öne çıkıyor. Türkiye, AI destekli sağlık bilimi araştırmalarını paylaşan ilk on ülke arasında yer alıyor ancak aynı alanda şirketi bulunmuyor.

**Sonuç:** Sağlık hizmetlerinde AI, özellikle koronavirüs hastalığı-2019 salgını sırasında artan araştırma ve uygulamaların etkisiyle artıyor. Bazı sağlık alt konuları hala yeterince araştırılmıyor ancak start-up'lar umut verici ilerlemeler kaydediyor. Finansal ve mevzuatla ilgili zorluklar çözüldükçe sağlık hizmetlerinde AI'nın daha geniş çapta benimsenmesi bekleniyor.

**Anahtar Kelimeler:** Yapay Zeka (AI), sağlık sektörü, sağlık araştırmaları

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Murat Kavruk, İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 533 422 60 13 E-mail: muratkavruk@aydin.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5331-7253

Received/Geliş Tarihi: 08.11.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 22.11.2023



## Introduction

Artificial intelligence (AI) is a technology with such profound impacts that it stands as a contender for heralding the dawn of a new era. Like the era-defining technologies that preceded it (the steam engine, semiconductors, the internet, recombinant DNA technology, nanoscale material handling, etc.), it has emerged with existing know-how, but is poised to impact and irreversibly change all areas of societies, products and commerce, including its predecessor technologies (1). The achievements of AI technologies, which are by nature a disruptive and groundbreaking innovation, and today have gained popularity with various end-user applications and have either impacted or are being developed in almost every field including healthtech. Even though the first term of AI was used in 1956, the emergence of machine learning methods accelerated the application of AI in medicine as in all other areas of life (2). One of the most important outcomes that AI brings to healthcare is the cost savings that result from focusing on health management rather than treatment, which can reduce hospitalizations, doctor visits, and treatments (3).

Although there are publications about the potential effect (4,5) and reports about the future market (6) of AI on health sector, there is a paucity of information in the literature about which of the areas in health sector and what kind of applications in a healthcare system are currently being studied, developed or inovated in a more comprehensive and encompassing way. Thus, in this research, it is aimed to analyse the AI in health technologies in terms of publication topics and types, focused technological and technical application areas in health systems (diagnosis, drug, treatment, therapy, surgery, healthcare), innovations (in digital therapeutics and healthtech) and trends [including the effect of coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic]. In order to reach these goals, scientific and enterprise datasets were analyzed and some solid evidences were obtained about the current/future concentration of AI technology in health. In addition, concentrated and currently untouched areas of knowledge generation in subtopics of health - with a specific attention to biotechnology-related areas since its the former technological breakthrough in health - for the first time in literature, which will pave the way to the researchers aiming to study in this field.

## Materials and Methods

### Source, Quality, and Quantity of Collected Datasets

Within the scope of the study, two different datasets were used for analysis. The Web of Science (WoS) database was analyzed to examine the scientific and technological knowledge production of AI technology in the health sector in general

and in predetermined application areas (7). Secondly, the database of the technological investment portal dealroom.co, which includes innovative start-up organizations that produce AI-based solutions in the field of digital therapeutics and healthtech, was analyzed (8). The results obtained by searching "artificial intelligence" as a topic in the WoS database were compiled based on the parameters of country, WoS categories (for the selection of the category in the field of health), year and citation topics meso (an algorithm developed by Clarivate InCites that determines the topic addressed through the dynamic and mutual citations of articles) (9). In addition, the approaches before and after the COVID-19 pandemic were examined by analyzing AI searches in the field of health through Google Trends (10).

### Statistical Analysis

Tabulation, geographical and graphical data representation were performed in Excel 2021 (Microsoft, Redmond, WA, USA) program. Sankey diagram for visualizing the connection between citation topics meso and the focused application areas in health sector was graphed in Power BI version 2.120 (Microsoft, Redmond, WA, USA) program with Sankey 3.1.2 visualization patch. Forecasting analysis for revealing the effect of COVID-19 pandemic on sentiment analysis of society about interest in AI in health sector was processed in SPSS version 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA) program with Expert Modeler function. Details and working principle of forecasting analysis with SPSS can be found in the technical documentation of the program (11).

## Results

### Mapping the Global Landscape of AI Research Contributions

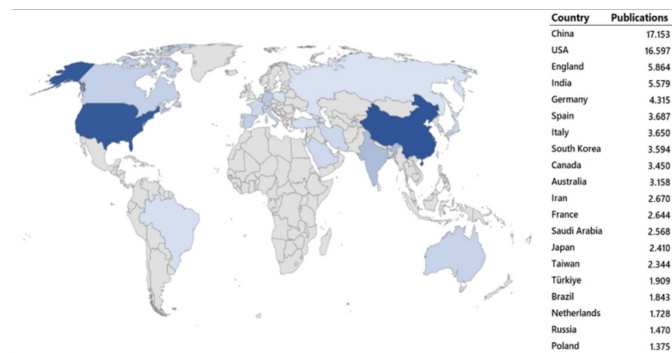
The initial study aimed at examining the utilization of AI technology in the healthcare sector involved the assessment of research articles across different countries. The results of the research conducted in the WoS database under the topic of "artificial intelligence" were filtered by research article and country, uncovering the nations actively participating in generating knowledge and contributing value in this domain.

Here in the Figure 1, the top 20 countries with the highest number of research articles are visualized geographically and their publications are visualized in terms of the number of articles. In this ranking, where Türkiye is the 16<sup>th</sup> country with the highest number of publications, it is observed that the USA and China take the first two places significantly compared to other countries.

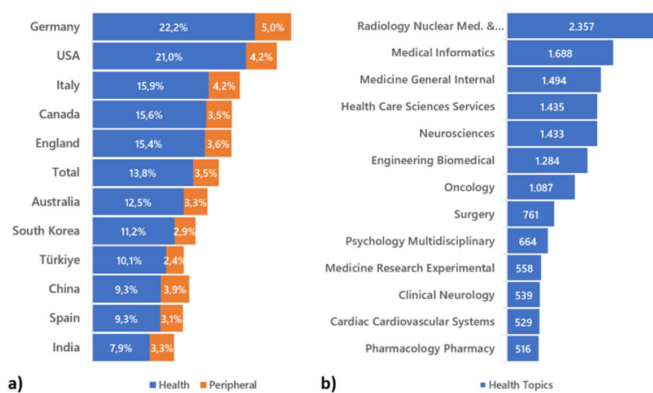
In the continuation of the research, all publications listed in the WoS database from Türkiye and the top 10 countries in

Figure 1 were classified by WoS category; 1) categories that are directly related to the field of health (Figure 2a, blue bars) and 2) peripheral categories - genetics, microbiology, etc. - that are not directly related to the field of health but whose outputs can be used in this field or where health-related publications can be included under the same title (Figure 2a, orange bars) and their proportions in total publications were determined. As a result of the analysis, it was determined that Germany (22.2%) and the USA (21%) are the countries that focus the most on AI publications in the field of health. Italy, Canada and the UK follow these countries respectively (13.8%). Türkiye's rate was found to be 10.1%.

In the rest of the study, the total number of articles in the health fields included in the WoS categories were analyzed. The health fields that have published more than 500 AI articles worldwide are listed in Figure 2b. A total of 13 fields were identified and the highest number of AI articles was found in the field of "Radiology Nuclear Med. & Imaging" (2.357). "Medical Informatics" (1.688), "Medicine General Internal" (1.494),



**Figure 1:** Geographical distribution of top 20 countries (Türkiye in 16<sup>th</sup> place) in publishing research articles about "artificial intelligence" topic. The tone of the blue is in correlation with the number of articles for each country



**Figure 2:** Distribution of countries and topics in the field of health. **a)** Distribution of health (blue bars) and other fields that may be related to health (orange bars) in the publications on AI published by the top 10 countries and Türkiye. **b)** Distribution of health fields with more than five hundred AI publications worldwide

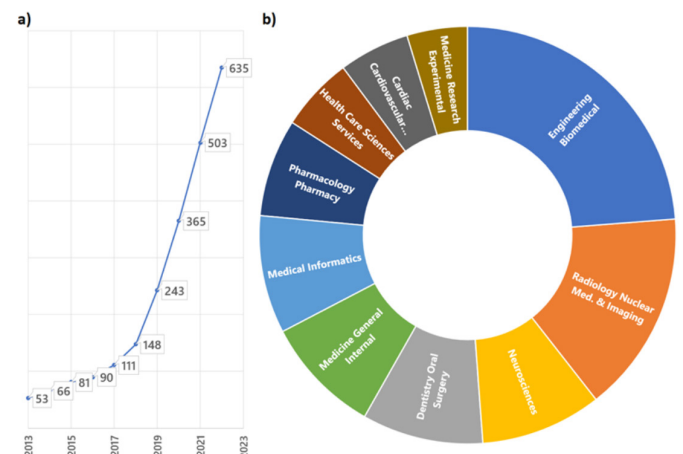
AI: Artificial intelligence

"Health Care Sciences Services" (1.435) and "Neurosciences" (1.433) are among the health fields with the highest number of articles.

In the remainder of the study, a detailed analysis was conducted for the articles published from Türkiye in the field of AI in the field of healthtech. There is an accelerating increase in the number of articles published in the ten-year period between 2013-2022 (Figure 3a). When the AI articles published in the field of health are analyzed, it is observed that the WoS category-based distribution differs from the worldwide subject distribution (Figure 3b). Türkiye's focus on AI-based healthtech literature differs in terms of "Engineering Biomedical", which ranks first, and "Dentistry Oral Surgery", which ranks fourth.

### Analyzing the Matrix Distribution of Publications Across Different Application Categories and Types of Publications

Based on the areas presented in Figure 2, the second part of the study analyzed technological and technical applications in the health sector and the quantitative and qualitative distribution of publications on these applications. While determining technological and technical applications, the approach is to classify the basic service titles that a person receives from the health system (diagnosis, drug, healthcare, surgery, therapy, treatment) and to reveal the research intensity for the development of existing technological opportunities in these titles with AI. Table 1 summarizes the results of the analysis. While research on the use of AI in "Diagnosis" and "Treatment" applications is at the forefront, the use of AI in "Surgery" and "Drug" applications has not yet gained weight in research and publications. A previous literature review on the role of AI in healthcare identified four major clusters in the field: Health services management, Predictive medicine, Clinical decision-making, and Patient data and Diagnostics (12).



**Figure 3:** Publications on artificial intelligence from Türkiye. **a)** Graph of research articles by years. **b)** Distribution of publications in the field of health according to WoS categories

WoS: Web of Science

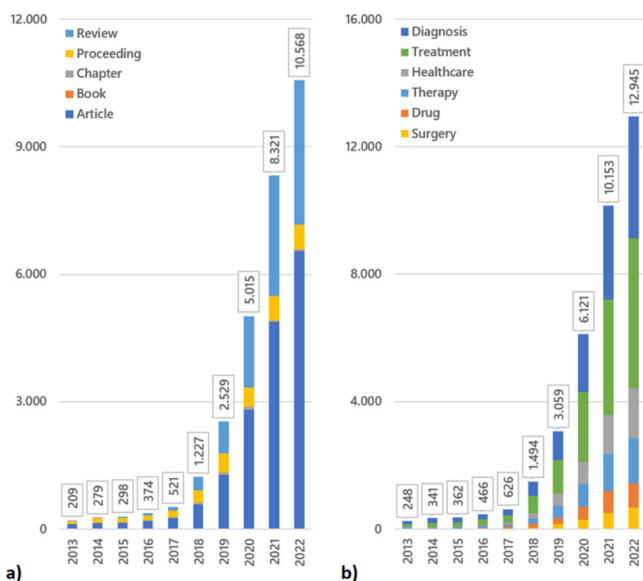
	Article	Book	Chapter	Proceeding	Review	Total
AI	80.620	102	1.806	34.725	12.163	135.238
Diagnosis	8.486	3	90	1.945	3.119	13.868
Drug	1.598		34	170	1.034	2.924
Healthcare	2.970		67	728	1.232	5.164
Surgery	1.352	1	14	126	561	2.187
Therapy	1.675		37	199	3.009	2.967
Treatment	4.912		71	734	2.132	7.935
<b>Total</b>	<b>101.613</b>	<b>106</b>	<b>2.119</b>	<b>38.627</b>	<b>23.250</b>	<b>170.283</b>

AI: Artificial intelligence

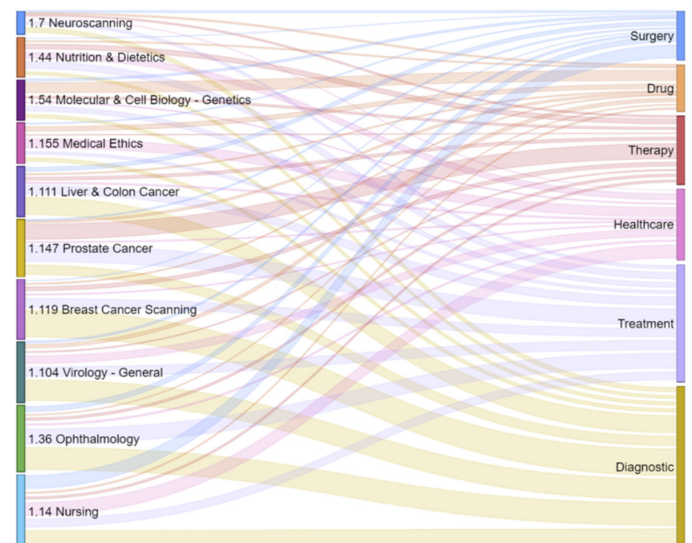
When examining the evolution of technological and technical healthcare applications and publication types over the years, the findings depicted in Figure 4 become apparent. Figure 4a illustrates a consistent annual increase in publications related to AI in the health sector, with research articles being the driving force behind this growth. Additionally, Figure 4b reveals a noticeable uptick in publications across all categories of technological and technical applications within the study's scope throughout the years. Overall, it has been observed that experts and academics have increasingly begun conducting research in the domains of health technologies and techniques, with a notable surge in interest over the past year, starting from 2018.

Citation topics classification of Clarivate gives us an opportunity to up-to-date location and relevance of published articles in the multi-dimensional space of scientific literature. Because not only the writers' choice about the topic of the study but also the topics of citing and cited articles are taken

into account of this classification that gives any scientific study its more accurate research area. There are three different tier of Citation Topics classification of Clarivate (each having different number of classifications); macro (10), meso (326) and micro (2488). To streamline and enhance our understanding of the distribution of articles related to AI in healthcare, a meso classification approach was selected for citation topics. Readers interested in conducting an in-depth analysis of a specific topic are advised to utilize the micro classification of citation topics. In the ultimate examination of this subtopic, we analyzed meso classifications within Macro Citation Topic 1: Clinical & Life Sciences (9). From the research articles extracted from the WoS database, the top 10 Citation Topic Meso classifications were identified (displayed on the left side of the Sankey diagram in Figure 5). For each of these classifications, we analyzed the distribution of technological and technical application topics that were the primary focus of this study.



**Figure 4:** Temporal analysis of artificial intelligence research articles in health. **a)** publication type trend, **b)** Technological/technical application type trend



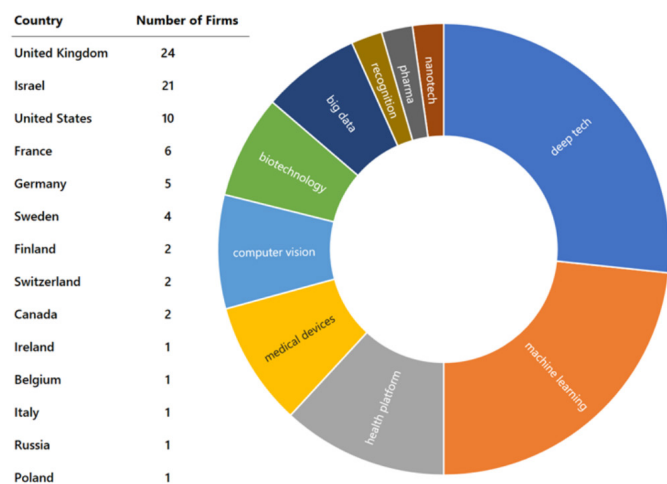
**Figure 5:** The Sankey diagram illustrates the connections and correlations between the top 10 Citation Topic Meso classifications and the technological and technical applications at the center of this study. The thickness of the connections represents the relative concentration of research articles. Numbers before the classifications represent the coding of Clarivate



### Assessing the Influence of AI Technology on Innovation and Public Perception

In the last part of the study, a sentiment analysis was analyzed in terms of the social perception of the AI knowledge produced by countries in different areas of the health sector and its counterpart in technological start-up companies and investors. For this purpose, the companies and investors in the dealroom.co database are analyzed according to healthtech topics. Dealroom.co is one of the most comprehensive databases of the start-up ecosystem, trusted by world-class companies worldwide. Thus, it was preferred for this study that can give an idea about the enterprises in the world. Seventy-seven firms were listed working in healthtech and AI whose countries of origin and technological expertise related with AI (Figure 6). There is no company from Türkiye among these 77 companies analyzed.

An interesting result emerged when these start-up companies were analyzed according to the year of establishment. It was found that the companies established three years before (2015) the increase in academic publications (2018) received international investments and experienced significant valuations. This finding reveals the potential of AI applications in healthcare. When the country breakdowns in Figure 1 and Figure 2 are compared with the digital therapeutics and healthtech investors in the Dealroom.co database (13), the picture that emerges is that, although there are academic studies in different countries, innovation and the evaluation of the knowledge produced by technology firms are concentrated in the US, the UK and Israel. While the valuations of firms are constantly increasing, it was observed that this valuation created a temporary increase during the COVID-19 pandemic.

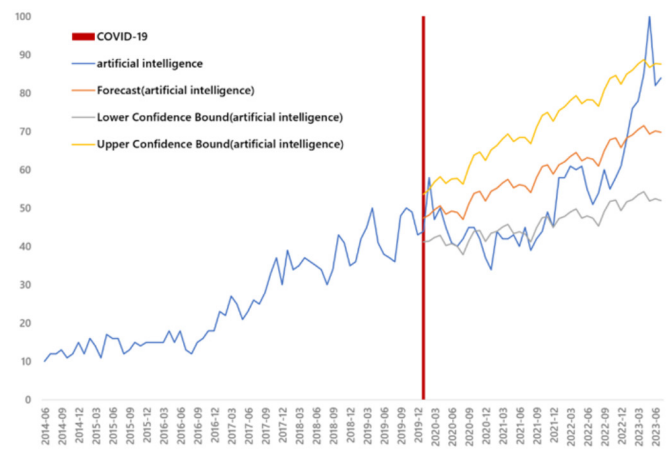


**Figure 6:** Distribution of AI technology start-up companies listed in dealroom.co, operating in the field of healthcare by country and expertise topics. Start-ups may have more than one expertise topic  
AI: Artificial intelligence

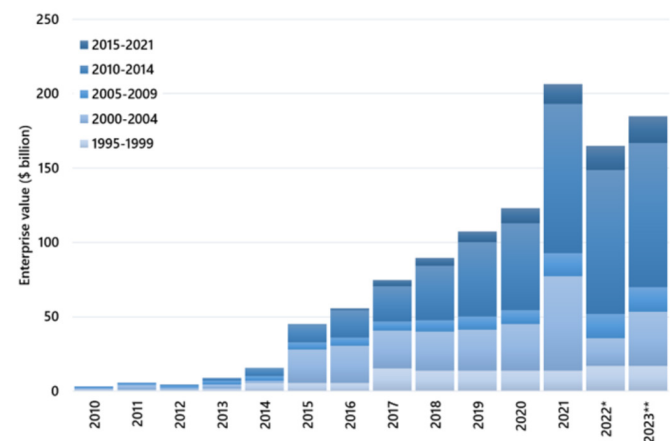
Furthermore, the reflection of the concept of AI in health on society from a scientific and technological perspective was analyzed before and after the COVID-19 pandemic through Google Trends. The Google Trends data in Figure 7, which shows the worldwide AI searches in the field of health, was subjected to forecasting analysis from January 2020 (the month when the pandemic was accepted as effective worldwide), and the predicted and actual social perception was analyzed. In contrast to the findings in Figure 8, there was a decline in Google searches related to health at the outset of the pandemic. Following the pandemic, there was a significant surge in social interest, as indicated by previous years' data.

### Discussion

The primary emphasis of this study on country-based perspectives reveals the evident dominance of the USA and China in the realm of AI. The technological equivalent of the



**Figure 7:** Forecasting for sentiment analysis of Google Trends data about "artificial intelligence" in health  
COVID-19: Coronavirus disease-2019



**Figure 8:** Enterprise valuation of artificial intelligence start-ups in digital therapeutics and healthtech. Columns are stacked with respect to year of foundation

ongoing race between the two countries across diverse domains has also been identified in the field of healthcare-related AI studies. As can be seen in Figure 2a, this competition in the field of AI technology does not continue in the field of healthtech, where the rate of articles on health is 21% in favor of the USA, while China's rate is relatively low at 9.3%. This is an indication that the US will emerge as a new technological field in which the US will gain superiority over China, which has caught up with the US in many fields. It should also be considered that a similar competitive process has historically taken place in the fields of biotechnology and nanotechnology, which marked health technologies before AI.

When the sub-headings in the field of health are examined; Rheumatology (53), Developmental Biology (30), Primary Health Care (23), Tropical Medicine (23) and Anatomy Morphology (16) were identified as the fields with the least number of articles on AI, although not shown in Figure 2. It has been determined that there are still opportunities for researchers in these fields. As can be seen in Figure 3, given that Türkiye publishes proportionally fewer publications in the field of "Medical Informatics", there is a risk of falling behind compared to the world in the fields of digital therapeutics and healthtech. On the other hand, in the field of pharmacology, there is a focus on publications proportionally above the world average. Especially as a result of the opportunities offered by biotechnology and nanotechnology, pharmaceutical technology, which has progressed positively in terms of efficacy and side effects, is likely to make a breakthrough again with AI (especially machine learning), which could be an advantage for Türkiye in terms of clinical application success - considering health tourism.

The quantitative and qualitative comparison of the publications in Table 1 presents an important finding. The problem encountered during the technological and technical application areas in retrieving data from the WoS database is that the words "diagnosis" and "treatment" have uses other than health. Although necessary eliminations were tried to be made during filtering, there is a risk that the figures may be higher than they are, since it is not possible to examine individual publications. This was overcome with the Citation Topics Meso approach in the rest of the study. However, the main result that emerges from Table 1 is that there are relatively few AI publications on "Drug". This suggests that there is still a potential gap in the use of AI in "healthtech" in academic studies. The relatively high number of AI papers on pharmacology coming out of Türkiye, discussed in the previous paragraph, once again emphasizes the potential for Türkiye-based studies and researchers. In addition, looking at the types of publications in the field of health, it has been determined that academic book production has not yet been realized because fixed and generally accepted knowledge has not yet been established.

The examination of the technological and technical application steps presented in Figure 4 on a yearly basis is a preliminary study. Following the graphical curves in terms of quantity and quality over the years will provide information on the direction and saturation status of technological research. When the articles on health are analyzed through Citation Topics determined by WoS, the areas where technology is concentrated are presented to the attention of the readers with this study. Understanding the consequences of Figure 5; it is important to note that, 3 of the top 10 classifications are related with cancer (1.119 Breast Cancer, 1.147 Prostate Cancer, 1.111 Liver & Colon Cancer), which can be expected since previous technological breakthroughs like biotech and nanotech have been intensely utilized for the same aim: fight against cancer. However other interesting finding is 3 of the top 10 classifications are amongst the peripheral topics mentioned in Figure 2 (1.104 Virology, 1.54 Molecular & Cell Biology - Genetics, 1.44 Nutrition & Dietetics). Virology is mostly due to COVID-19 pandemic according to the investigation in the articles (data not shown).

Upon analyzing the distribution of organizations established with the objective of employing AI technology in healthcare across different countries, it is evident that, in contrast to Figure 1, companies from the UK and Israel are leading the way. In addition, although AI is generally a "software" subject, 24 of the analyzed companies also work in "medical devices", 20 in "biotechnology" and 6 in "nanotechnology". This situation demonstrates the diverse applications of AI technologies across various disciplines for the end user.

## Conclusion

In conclusion, the use of AI in healthcare appears to be on the rise, both in building scientific knowledge and in AI-powered healthcare applications. AI related health research and its application in the health sector has been steadily increasing between the years of 2013-2022. Apparently, the breaking point of this progress was the COVID-19 outbreak, which caused disruptions in health care around the world. The results also reveal the sub-topics in the field of health that have not drawn enough interest that may drive the attention of researchers. Although the establishment of start-ups focused on this technology is limited to certain countries, their progress is promising. It is clear that the employment of AI in healthcare will expand as companies overcome both financial and regulatory issues.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** No need for ethics committee approval in this study.

**Informed Consent:** No information consent was obtained since no patient was included in the study.

## Authorship Contributions

Concept: M.K., Design: M.K., Data Collection and Processing: M.K., E.M., A.A., Analysis or Interpretation: E.M., A.A., Literature Search: E.M., A.A., Writing: M.K., E.M., A.A.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

## References

1. Gregersen E. History of Technology Timeline | Britannica [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 26]. Available from: <https://www.britannica.com/story/history-of-technology-timeline>
2. Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng.* 2018;2:719-731.
3. Bohr A, Memarzadeh K. The rise of artificial intelligence in healthcare applications. In: *Artificial Intelligence in Healthcare*. Elsevier. 2020;25-60.
4. Bhattad PB, Jain V. Artificial Intelligence in Modern Medicine – The Evolving Necessity of the Present and Role in Transforming the Future of Medical Care. 2020;12.
5. Mann DL. Artificial Intelligence Discusses the Role of Artificial Intelligence in Translational Medicine: A JACC: Basic to Translational Science Interview With ChatGPT. *JACC Basic Transl Sci.* 2023;8:221-223.
6. Stewart C. AI in healthcare - statistics & facts. Statista. 2023.
7. Clarivate. Document search - Web of Science Core Collection. 2023. Available from: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>
8. Dealroom. Artificial intelligence list | Dealroom.co. 2023. <https://app.dealroom.co/lists/10386>
9. Clarivate. Citation Topics. 2021. <https://incites.help.clarivate.com/Content/Research-Areas/citation-topics.htm>
10. Google. FAQ about Google Trends data - Trends Help [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 26]. Available from: [https://support.google.com/trends/answer/4365533?hl=en&ref\\_topic=6248052&sjid=6897574708492239557-EU](https://support.google.com/trends/answer/4365533?hl=en&ref_topic=6248052&sjid=6897574708492239557-EU)
11. IBM. Time Series Modeler - IBM Documentation [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 26]. Available from: <https://www.ibm.com/docs/en/spss-statistics/29.0.0?topic=forecasting-time-series-modeler>
12. Secinaro S, Calandra D, Secinaro A, et al. The role of artificial intelligence in healthcare: a structured literature review. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21:125.
13. Müller S. The top VC investors in healthtech | Dealroom.co [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 14]. Available from: <https://dealroom.co/blog/the-top-vc-investors-in-healthtech>

# Kronik Miyeloid Lösemili Hastaların CD34+ Hücrelerinde Gen İfade Profili

## Gene Expression Profiling in CD34+ Cells of Patients with Chronic Myeloid Leukemia

© Buket Altınok Güneş<sup>1</sup>, © Tülin Özkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Kronik miyeloid lösemi (KML), hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanan malign, klonal ve proliferatif bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, KML'nin moleküler mekanizmalarını araştırmak için kronik fazdaki KML hastalarında rol oynayan potansiyel anahtar genleri ve yolları belirlemek için biyoinformatik analiz yapmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Biyoinformatik analiz için Gen Ekspresyonu Omnibus'u (GEO) veritabanından GSE5550 erişim numarasına sahip 9 KML hasta ve 8 sağlıklı bireyden alınan CD34+ hücrelerinin mRNA mikrodizin verileri indirildi. KML hastalarından alınan örneklerle sağlıklı bireylerden alınan örnekler farklı şekilde ifade edilen genleri (DEG) bulmak için GEO2R ile analiz edildi. DEG'ler için gen ontoloji ve Kyoto gen ve genom ansiklopedisi zenginleştirme analizleri ile protein-protein etkileşimi ağ analizi gerçekleştirildi ve KML ile ilişkili önemli genler belirlendi.

**Bulgular:** GEO2R ile analiz sonrası  $p < 0,01$  ve  $\log_2FC < 0$ ,  $\log_2FC > 0$  olan DEG'ler seçildi. GSE5550 veri setinde KML hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre 1894 genin ifadesi artmış, 796 genin ifadesi azalmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna göre KML hasta grubunda, farklı ifade edilen genlerin metabolik yollarda, RNA transportu, ribozom, endoplazmik retikulumda protein işlenmesi ve Ubiquitin aracılı proteoliz gibi yollarda zenginleştiği görülmüştür. Buna ilaveten *RPL35*, *RPL39*, *RPS12*, *eEF1A1*, *RPLP1*, *RPL12*, *ODC1*, *PSMD7*, *USP14*, *PSMA1*, *GLI2*, *PSMC6* en önemli aday genler olarak belirlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucu, ortaya çıkan genlerin ve yolların lösemik kök hücreleri hedef alacak ve ilaç tedavisinde kullanılabilecek birer biyobelirteç adayı olabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** KML, biyoinformatik analiz, mikrodizin, gen ifadesi

### Abstract

**Objectives:** Chronic myeloid leukaemia (CML) is a malignant, clonal and proliferative disease originating from haematopoietic stem cells. The aim of this study is to use bioinformatic analysis to identify potential key genes and pathways involved in CML patients in the chronic phase to investigate the molecular mechanisms of CML.

**Materials and Methods:** For bioinformatic analysis, mRNA microarray data of CD34+ cells from 9 CML patients and 8 healthy individuals with accession number GSE5550 were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. Samples from CML patients and healthy individuals were analysed with GEO2R to find differentially expressed genes (DEGs). Gene ontology and Kyoto gene and genome encyclopedia enrichment analyses and protein-protein interaction network analysis were performed for DEGs and important CML related genes were identified.

**Results:** After analysis with GEO2R, DEGs with  $p < 0.01$  and  $\log_2FC < 0$ ,  $\log_2FC > 0$  were selected. In the GSE5550 data set, the expression of 1894 genes increased and 796 genes decreased in CML patients compared to the healthy control group. It was observed that DEGs were enriched in pathways such as metabolic pathways, RNA transport, ribosome, protein processing in endoplasmic reticulum and Ubiquitin-mediated proteolysis in the CML patient group in comparison to the healthy controls. In addition, *RPL35*, *RPL39*, *RPS12*, *eEF1A1*, *RPLP1*, *RPL12*, *ODC1*, *PSMD7*, *USP14*, *PSMA1*, *GLI2*, *PSMC6* were identified as the most important candidate genes.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Buket Altınok Güneş, Ankara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 357 32 42 E-posta: baltinok@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8852-6626

Geliş Tarihi/Received: 17.11.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 09.03.2024



**Conclusion:** The results of our study showed that the genes and pathways identified in our study may be biomarker candidates that can be used in drug treatment to target leukaemic stem cells.

**Key Words:** CML, bioinformatic analysis, microarray, gene expression

## Giriş

Kronik miyeloid lösemi (KML), kromozom 9 ve 22 (t(9;22)(q34;q11)) arasında karşılıklı translokasyon ile karakterize olan hematopoietik kök hücrenin (HKH) malign bir hastalığıdır. Tirozin kinaz aktivitesine sahip bir proteini kodlayan ve HKH'lerin lösemik kök hücrelere (LKH) dönüşümünde anahtar rol oynayan BCR-ABL füzyon onkogeni, bu translokasyon sonucunda oluşur (1-3). KML üç fazlı bir hastalıktır. KML tanısı alan hastaların çoğu, kemik iliğinde ve kanda <math><10\%</math> miyeloblast bulunan kronik fazdadır (CP). Tedavi edilmeyen KML-CP, kemik iliğinde ve periferik kanda >math>>20\%</math> miyeloblast ile akut miyeloid ve lenfoid lösemiye benzeyen blastik faza (BP) dönüşür. Hızlandırılmış faz olarak adlandırılan ara faz (AP), %10 ila %20 oranında miyeloblast ile tanımlanır (4,5).

Imatinib gibi etkili tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) geliştirilmesi, KML'nin hedefe yönelik tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur (6). Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar yaşam boyu TKİ alan hastaların yaklaşık %50-60'ında LKH'lerin varlığını sürdürdüğünü göstermektedir, bu durum TKİ direncinin ve KML hastalığının nüksetmesinin birincil nedenidir (1-3,7-9). Bu sebeple, özellikle LKH'leri hedef alacak bir anahtar molekülün veya yolun belirlenmesi, etkili KML tedavisi için kritik bir öneme sahiptir.

Son yıllarda moleküler dinamik simülasyon gibi bilgisayar tabanlı teknolojilerin hızlı gelişimi, hastalığın yeni moleküler mekanizmalarını yavaş yavaş ortaya çıkarmıştır. Gen Ekspresyonu Omnibus'u (GEO), Açıklama, Görselleştirme ve Entegre Keşif Veritabanı (DAVID) gibi Web tabanlı sistemler, veri madenciliği yöntemleri (cancergenome.nih.gov/) ve bilgisayar tabanlı analiz tekniklerinin kombinasyonu sayesinde oldukça spesifik ve hassas bir dizi belirteç rapor edilmiştir (10,11). Gen çipleri, bir geni tespit etme teknolojisi olarak yaygın bir şekilde uygulanmaktadır ve ilgili datalar, herkese açık veritabanlarında saklanmaktadır. Bu genomik dataları entegre etmek ve yeniden analiz etmek, hastalıkla ilişkili yararlı biyobelirteçleri tanımlamak için olanaklar sunmaktadır (12).

Bu çalışmada, "GSE5550" orijinal gen mikrodizin veri seti National Center for Biotechnology Information (NCBI)-GEO veritabanından indirildi. Bu veri setine ait KML hasta ve kontrol örneklerinden elde edilen CD34+ hücreleri R yazılımına ve Bioconductor'a dayalı karşılaştırılarak, bu örneklerde farklı şekilde ifade edilen genleri (DEG) tanımlamak için biyoinformatik analiz gerçekleştirilmiştir. DEG'lerin fonksiyonel zenginleştirme analizini belirlemek için DAVID yazılım programı ile birlikte gen

ontoloji (GO) analizi, Kyoto gen ve genom ansiklopedisi (KEGG) yolak analizi ve protein-protein etkileşimi (PPI) ağ analizi yapıldı. Bu çalışmada, tanımlanan biyobelirteçlerin ve yolakların, KML'nin potansiyel moleküler mekanizmalarını ortaya çıkarması beklenmektedir. Sonuç olarak, özellikle LKH'leri hedef alacak yeni anahtar hedeflerin belirlenmesi etkili KML tedavisi için kritik öneme sahiptir.

## Gereç ve Yöntem

### Mikrodizin Verileri

Kronik fazdaki KML hastalarına ve sağlıklı bireylere ait transkriptom veri setleri GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) veritabanından taranmıştır. GSE5550 erişim numarasına sahip gen ifade profillerine ait mikrodizin veri seti, halka açık bir fonksiyonel genomik veri deposu olan NCBI-GEO veritabanından indirilmiştir. GSE5550 erişim numaralı çalışma [HG-Focus] Affymetrix Human HG-Focus Target Array platformunda gerçekleştirilmiş olup 9 KML hasta ve 8 sağlıklı kontrol örneği içermektedir.

### DEG'lerin Tanımlanması

Diferansiyel ifade analizi için, KML hastalarının ve sağlıklı bireylerin CD34+ hücreleri arasında DEG, çevrimiçi analiz aracı GEO2R kullanılarak tespit edildi. GEO2R, GEO verilerini analiz edebilen R tabanlı bir web uygulamasıdır ve kullanıcıların farklı grupları karşılaştırarak "DEG" elde etmelerini sağlayan bir araçtır (13). Önceden işlenmiş mikrodizin verilerinde log2 kat değişimi (log2FC) hesaplandı. p-değerleri ve ayarlanmış p-değerleri, t-testleri kullanılarak hesaplandı.  $p < 0,01$  ve  $|\log_2FC| > 0$ , önemli ölçüde DEG taraması için kriter olarak kabul edildi. Kat değişimine bağlı olarak, genler yukarı regüle edilmiş genler ( $\log_2FC > 0$ ) ve aşağı regüle edilmiş genler ( $\log_2FC < 0$ ) olmak üzere iki sınıfa ayrıldı.

### GO ve KEGG Yolak Analizi

Çalışmamızda DEG'lerin fonksiyonel ve yol zenginleştirme analizleri için DAVID 6.8 ([david.abcc.ncifcrf.gov/](http://david.abcc.ncifcrf.gov/)) yazılımı kullanıldı. DAVID (14), GO analizi ve Kyoto Genler ve Genler Ansiklopedisi (KEGG) yolu analizi için uygulandı. DAVID, en geniş kapsamlı halka açık biyoinformatik kaynaklarını içeren ve kullanıcıların biyolojik bilgi edinmeleri için genlerle ilgili biyolojik yapılar sağlayan çevrimiçi bir analiz aracıdır. GO analizi, protein fonksiyonlarını tahmin etmek için kullanılan biyolojik süreç (BP), hücresel bileşen (CC) ve moleküler fonksiyon (MF) olmak üzere 3 kategoride sınıflandırıldı (15). KEGG yolak analizi ise, halihazırda

bilinen protein fonksiyonlarını ve biyolojik sistemleri entegre edebilen bir veritabanı kaynağıdır (16). Fonksiyon zenginleştirme analizlerinde  $p<0.05$  olan terimler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### PPI Ağ Analizi ve Hub Genlerin Tanımlanması

PPI ağ analizi, bilinen ve tahmin edilen PPI'lerinin çevrimiçi bir veritabanı olan STRING (<https://string-db.org/>) (17) kullanılarak diferansiyel genler için gerçekleştirildi. Hedef protein ağları oluşturmak ve ağ analiz etmek için String veritabanı ve Cytoscape v3.6.0 yazılımı kullanıldı. Eşik değeri olarak  $>0,9$ 'luk bir etkileşim skoru belirlendi. Cytoscape, genlerin ve proteinlerin moleküler etkileşim ağlarını görselleştirmek için açık kaynaklı bir biyoinformatik araçtır (18). Komşu düğümlerle en fazla etkileşime sahip düğümler, hub düğümleri olarak kabul edildi. Cytoscape'teki Moleküler Kompleks Algılama (MCODE) uygulaması, anahtar PPI ağ modüllerini tanımlamak ve gen ağ kümeleme analizini gerçekleştirmek için kullanıldı (19). MCODE skoru  $>4$  ve düğüm sayısı  $>5$ , varsayılan parametrelerle kesme kriteri olarak belirlendi (derece kesme=2, düğüm puanı kesme=0,2, K-çekirdek=2 ve maksimum derinlik=100). Daha yüksek bağlantı derecesine sahip düğümler, tüm ağın stabilitesini korumak için daha önemlidir; genellikle bağlantı derecesi  $\geq 10$  olan düğümler, çekirdek aday genler (hub genler) olarak kabul edildi. Anahtar modüllerin tanımlanması için anlamlılık eşiği olarak  $p<0,05$  ayarlandı. Belirlenen proteinler, protein etkileşim ağında en fazla etkileşime sahip hub genlerdir.

## Bulgular

### DEG'lerin Tanımlanması

Herkese açık mikrodizin veri seti GSE5550 indirildi ve KML-sağlıklı örnekleri arasında farklı şekilde ifade edilen genleri tanımlamak için analiz edildi. GSE5550 veri setine ait transkriptom analizi sonucunda,  $p$ -değeri  $<0,01$  ve  $\log_2FC>0$  veya  $<0$  olan DEG'ler seçildi. Bu veri setinde KML hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre 2690 genin ifadesinin değiştiği bulunmuştur (1894 artan-796 azalan).

### DEG'lerin GO ve KEGG Yolak Analizi

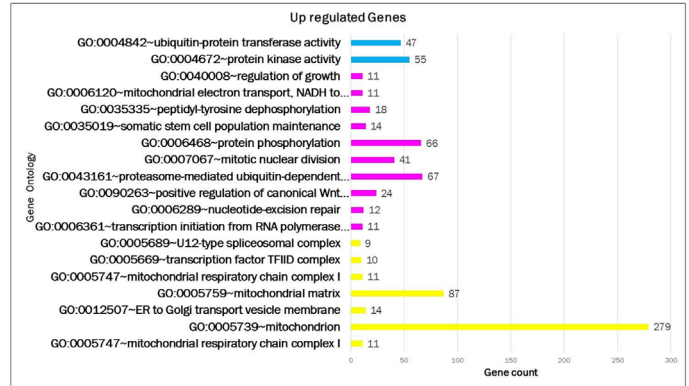
Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubuna göre KML hasta grubunda, farklı ifade edilen genlerin fonksiyonel ve yol zenginleştirme analizleri için DAVID yazılımı kullanılarak GO ve KEGG analizleri yapıldı. GO analizi ile ifadesi artan DEG'lerin esas olarak "RNA splicing, DNA repair, ER to Golgi vesicle-mediated transport, mitochondrion, mitotic nuclear division and canonical Wnt signaling pathway" gibi BP ve CC gruplarında çeşitli açılardan fazla miktarda zenginleştiği görülmüştür ( $p<0,05$ ) (Enrichment Score $>1.3$ ) (Şekil 1). İfadesi azalan DEG'lerin ise önemli farklılıklara sahip GO analizi "innate immune response, rRNA processing, proteolysis, plasma membrane, integral

component of membrane and extracellular region" gibi BP ve CC gruplarında yer aldıkları tespit edilmiştir.  $p<0,05$  ile zenginleştirilmiş GO terimleri Şekil 1'de verilmiştir (Şekil 2).

KEGG yolak analizlerinde ifadesi azalan genlerin "Sitokin-sitokin reseptör interaksyonu, ribozom, hücre adezyon molekülleri (CAMs), kanserde transkripsiyonel yanlı düzenleme, hematopoetik hücre soyu başta olmak üzere anlamlı olarak zenginleştiği", ifadesi artan genlerin ise "Metabolik yollar, antibiyotiklerin biyosentezi, RNA transportu, endoplazmik retikulumda protein işlenmesi, Ubikitin aracılı proteoliz" yollarında zenginleştiği görülmüştür (Tablo 1).

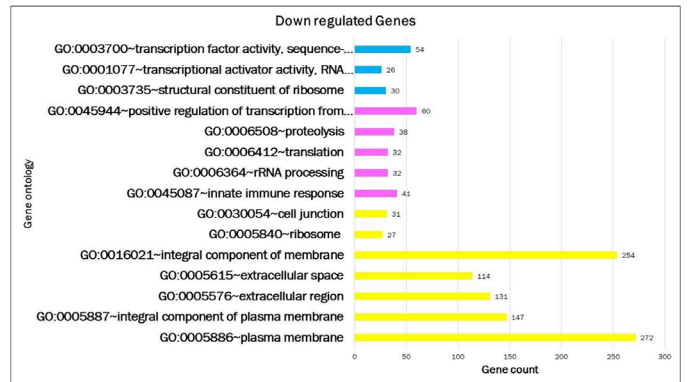
### Entegre PPI Ağı

KML hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla azalan ve artan genlerin PPI ağ yapısı STRING veritabanı kullanılarak analiz edildi. STRING analizi sonucu bilgilere dayanarak, ifadesi azalan genlerde gen etkileşim ağı 30 düğüm ve 433 kenar içermektedir (Şekil 3A). İfadesi artan genlerin gen etkileşim ağı 28 düğüm ve 346 kenar içermektedir ( $p<0,05$ ) (Şekil 3B). Düğümler DEG'leri ve kenarlar DEG'ler arasındaki etkileşimleri göstermektedir. Bu genleri analiz etmek için Cytoscape



Şekil 1: İfadesi artan genlerin GO analizi

\*Sarı: CC, Pembe: BP, Mavi: MF



Şekil 2: İfadesi azalan genlerin GO analizi

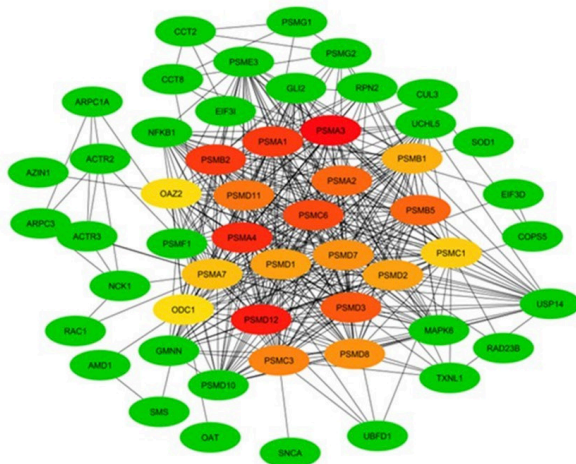
\*Sarı: CC, Pembe: BP, Mavi: MF

GO: Gen ontoloji

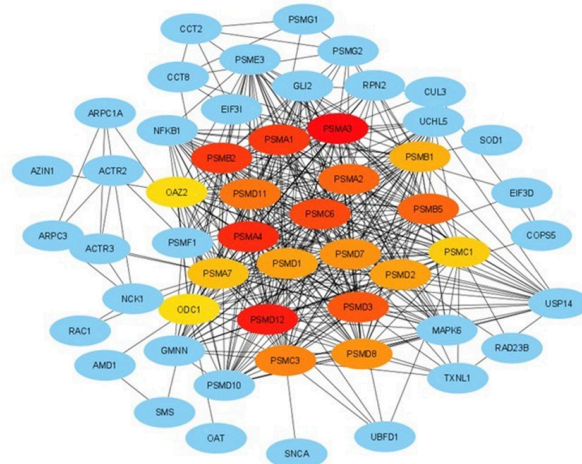
yazılımındaki NetworkAnalyzer kullanıldı ve çekirdek (hub) genler, tahmin edilen puanlara/skorlara göre sıralandı. İfadesi azalan hub genler arasında *RPL35*, *RPL39*, *RPS12*, *EEF1A1*, *RPLP1*, *RPL12*, *RPS4X*, *RPL7*, *RPL9*, *RPS5*, KML hastalarında en yüksek düğüm derecesine sahipti. En yüksek ifade düzeyine sahip 10 hub gen ise şunlardı: *ODC1*, *PSMD7*, *USP14*, *PSMA1*, *GLI2*, *PSMC6*, *UCHL5*, *PSMC3*, *PSMB2*, *GMNN*. Şekil 3A ve B'de proteinlerin birbirleri ile bağlantıları gösterilmiştir. Kırmızıdan sarıya skor azalmaktadır. Daha sonra, gen etkileşim ağının modüllerini taramak için Cytoscape yazılımında, yüksek derecede birbirine bağlı bölgeleri tespit etmeye yarayan MCODE analizi ile hub genler seçildi. Şekil 4'te MCODE skoru (score>4) en yüksek olan 2 modül ve Tablo 2'de bu modüllere ait öne çıkan hub genler gösterildi.

Tablo 1: Diferansiyel olarak ifade edilen genlerin KEGG veritabanını kullanan ilk 10 yoluğu		
Kategori	Yolaklar	Gen sayısı
	<b>İfadesi artan genler</b>	
KEGG	hsa01100:Metabolik yolaklar	259
KEGG	hsa01130:Antibiyotiklerin biyosentezi	75
KEGG	hsa03013:RNA transportu	53
KEGG	hsa04141:Endoplazmik retikulumda protein işlenmesi	38
KEGG	hsa04120:Ubikitin aracılı proteoliz	36
	<b>İfadesi azalan genler</b>	
KEGG	hsa04060:Sitokin-sitokin reseptör interaksiyonu	31
KEGG	hsa03010:Ribozom	30
KEGG	hsa04514:Hücre adezyon molekülleri (CAMs)	23
KEGG	hsa05202:Kanserde transkripsiyonel yanlı düzenleme	21
KEGG	hsa04640:Hematopoetik hücre soyu	15

A.



B.



Şekil 3: Ayrıntılı protein etkileşimlerini gösteren düzenleyici genlerin PPI ağı. A. İfadesi azalan genler B. İfadesi artan genler

PPI: Protein-protein etkileşimi

## Tartışma

KML aktif tirozin kinaz BCR-ABL'nin ifadenmesi sonucu ortaya çıkan HKH kaynaklı bir hematolojik malignitedir. TKI'ler remisyonu indüklemeye çok etkilidir, ancak LKH'lerin hedeflenen tedavisinde terapötik etkilere ulaşmada başarısız olmaktadır (20). Bu nedenle, LKH'ler için aday hedeflerin bulunması, KML'nin ortadan kaldırılması açısından birincil öneme sahiptir. Mikrodizinler gibi biyoinformatik teknolojilerinin hızla gelişmesiyle birlikte hastalık mekanizmalarına yönelik araştırmalar ileri düzeylere ulaştı. Bu nedenle bu çalışmada, gen mikrodizin ifade profili verileri, KML'de LKH'lerdeki önemli aday DEG'leri yeni terapötik hedefler ve biyobelirteçler olarak tanımlamak ve bunların dahil olduğu sinyal yollarını açığa çıkarmak için kullanıldı.

Bu çalışmada, KML ile sağlıklı kontrol CD34+ hücreleri arasındaki DEG'leri taramak için mRNA mikrodizin veri setini analiz ettik. DEG'ler arasındaki etkileşimleri keşfetmek için GO ve KEGG zenginleştirme analizleri yapıldı. Biyoinformatik analiz kullanarak, GSE5550 veri ifade profillerinden 1894 yukarı regüle edilmiş ve 796 aşağı regüle edilmiş diferansiyel olarak ifade edilmiş DEG elde ettik. Çalışmamızda DEG'lerin özellikle metabolik yolaklar, RNA transportu, ribozom, endoplazmik retikulumda protein işlenmesi ve Ubikitin aracılı proteoliz gibi yolaklarda zenginleştiği gözlemlendi. Önceki yapılan çalışmalar metabolik yolların, ribozomun ve Ubikitin aracılı proteolizin KML'de önemli rol oynadığını bildirmiştir (21-25). Literatüre ait tüm çalışmalar bizim sonuçlarımızla tutarlıdır.

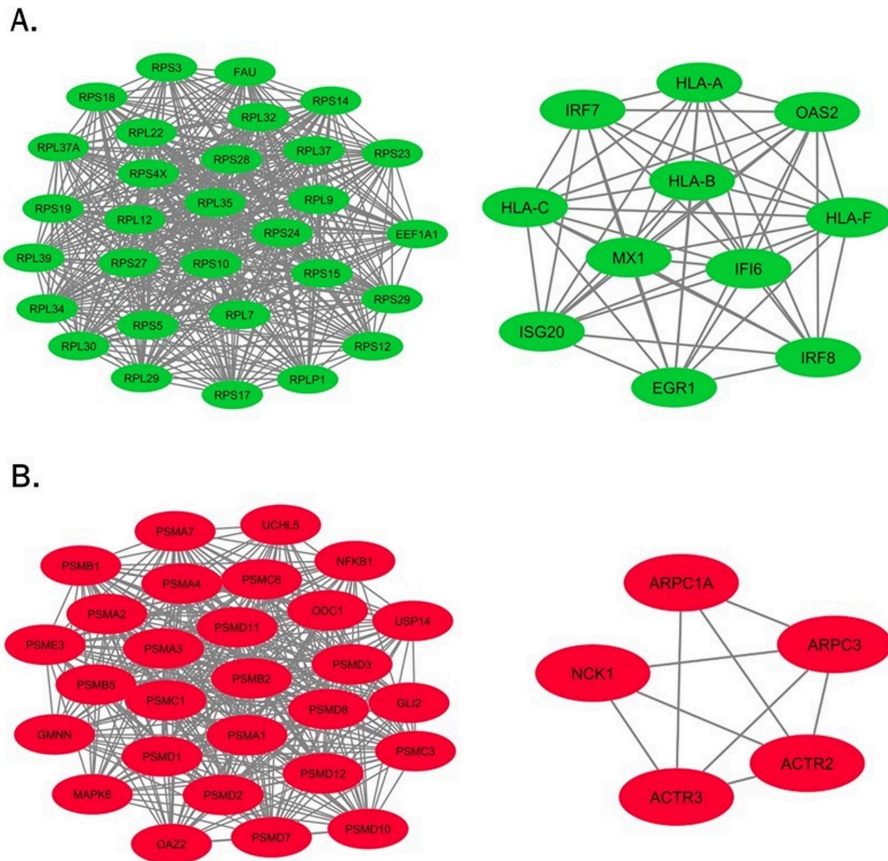
En önemli modülü elde etmek için Cytoscape'i kullandık ve dereceleri  $\geq 10$  olan 12 DEG'yi hub genler olarak seçtik. Ribozomal, proteazomal, ubikitin ve transkripsiyon faktörü ile ilgili genlerin (*RPL35*, *RPL39*, *RPS12*, *eEF1A1*, *RPLP1*, *RPL12*, *ODC1*, *PSMD7*, *USP14*, *PSMA1*, *GLI2*, *PSMC6*) bu çalışmada en önemli ölçüde modüle edilen genler olduğunu gösterdik.

Ribozomun yapısal parçalarını oluşturan ribozomal proteinler (RP), ribozom yapımı ve işlevi için gerekli olup, giderek artan sayıda veriler, rRNA sentezindeki değişiklik, mitokondriyal ya da sitozolik bazı RP'lerin düzensizleşmesi ve insan kanserlerinin gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (26). Bizim sonuçlarımızda, KML hastalarında ifadesi azalan genlerin ribozomal yolda toplandığını göstermiştir. Alsamman ve ark. (27) yaptıkları çalışmada KML'de potansiyel hedef gen olarak RP ailesi üyelerinden *RPL9*, *RPL34*, *RPL36A* ve *RPL39* genlerini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada bulunan özellikle *RPL39* geni meme ve pankreas kanserlerinde de tümör oluşumundan sorumlu olduğu düşünülen bir gen olup, bizim çalışmamızda da KML hastalarında aday genler arasında çıkmıştır. Buna ek olarak *RPL35*, *RPS12*, *RPLP1* ve *RPL12* ribozomal genlerinin ise çalışmamızda ilk defa önemli olduğu ve KML gelişiminden sorumlu olabilecekları gösterilmiştir.

eEF1A1, insan tümörlerinin farklı formlarında yer alan bir proteindir. eEF1A1, protein sentezinin uzama adımında yer alır. İki majör izoformu vardır ve her iki eEF1A1 izoformu da, esas olarak fonksiyonlarının düzensizliği nedeniyle solid ve hematolojik insan tümörlerinde rol oynamaktadır. Literatürde, kronik lenfoblastik lösemi hastalarından oluşan çalışma

grubunda, *eEF1A1* ve *eEF1A2* gen ifade düzeylerinin kontrole kıyasla arttığı bildirilmiştir (28). Bunun aksine, Lin ve ark. (29) yaptıkları çalışmada meme kanserli dokularda eEF1A1 ifadesinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, Lin ve ark. (29) yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak, *eEF1A1* gen ifadesinin azaldığı KML hastalarında ilk defa bulunmuştur. Tümörler proliferatif ve bu nedenle çoğu hücrenin G0/G1 fazında olan normal dokulara kıyasla hücre döngüsünün S/G2/M fazlarındaki hücrelerde zenginleşmiştir. Bu durum, G1 fazına özgü eEF1A1 mRNA ifadesinin KML hastalarında az ifadeleneceğinin ana nedeni olarak görünmektedir (29).

ODC1, l-ornitini poliaminlere metabolize ederek hücre farklılaşması, proliferasyonu ve göçünde rol oynadığı bildirilen poliaminlerin metabolizmasında yer alan hız sınırlayıcı bir enzim olarak görev yapar ve birçok kanserde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (30,31). Dahası, anormal poliamin metabolizmasının PTEN-PI3K-mTOR kompleks1, Wnt- $\beta$ -katenin sinyali ve RAS yolları gibi sinyal yollarının düzenlenmesi yoluyla kanser insidansı ile ilişkili olduğu yaygın olarak literatürde bildirilmiştir. İnsan hepatoselüler karsinoma hücrelerini kullanarak Ye ve ark. (31) yaptıkları çalışmada, ODC1 inhibisyonunun AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -katenin yolunun aktivitesini



Şekil 4. Protein etkileşim ağı kurulumu ve tanımlanan hub genlerin modül analizi

\*Yeşil: Aşağı regüle genler, Kırmızı: Yukarı regüle genler



**Tablo 2: Kontrol grubuna kıyasla KML hasta grubunda MCODE skoru >4 olan protein-protein etkileşim ağındaki önemli modüller**

İfadesi azalan genler				
Modül	Skor	Düğüm	Kenar	Hub genler
1	29.862	30	433	RPL35, RPL39, RPS12, EEF1A1, RPLP1, RPL12, RPS4X, RPL7, RPL9, RPS5, RPS14, RPL30, RPS18, RPL32, RPS15, RPS19, RPS24, RPL37A, RPS10, RPL34, RPS27, RPS17, RPS28, FAU, RPL29, RPL22, RPS29, RPS23, RPS3, RPL27
2	10.8	11	54	HLA-A, HLA-C, IRF8, EGR1, MX1, IRF7, IFI6, HLA-F, ISG20, HLA-B, OAS2
3	5.333	16	40	BCL6, GNAS, FPR1, CCR3, CD72, HCK, CCL11, CD79B, ADRB2, EPHA1, EPHA4, EFNB1, LCK, BLK, BCR, BLNK
İfadesi artan genler				
Modül	Skor	Düğüm	Kenar	Hub genler
1	25.63	28	346	ODC1, PSMD7, USP14, PSMA1, GLI2, PSMC6, UCHL5, PSMC3, PSMB2, GMNN, PSMB5, NFKB1, PSMA7, PSMD1, PSME3, PSMD3, PSMB1, PSMA3, PSMD11, OAZ2, PSMC1, PSMA2, MAPK6, PSMD10, PSMD8, PSMA4, PSMD12, PSMD2
2	4.5	5	9	ACTR2, ACTR3, ARPC3, ARPC1A, NCK1

KML: Kronik miyeloid lösemi, MCODE: Moleküler kompleks tespiti

bloke ettiğini saptayarak, *ODC1* geninin bu kanser hücrelerinde  $\beta$ -katenin ile birlikte eksprese edildiğini de bulmuşlardır. Literatüre ait çeşitli kanser türlerinde yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da *ODC1* geninin ifadesi ilk defa KML hastalarında artmış olarak bulunmuştur.

Hüresel proteinlerin çoğu, çeşitli BP'lerde yer alan ubiquitin-proteazom (UPS) sistemi aracılığıyla parçalanır (32). Ubikitinasyon, çeşitli hüresel süreçlerde kritik rol oynayan bir post-translasyonel modifikasyondur (33). 26S proteazom, 20S çekirdek kompleksi ve 19S düzenleyici kompleksten oluşan çok alt birimli büyük ve önemli bir protein kompleksidir ve bu kompleks poliubikitin zincirleri ile işaretlenmiş substratların parçalanması sürecinde önemli bir rol oynar (34). Birçok çalışma 26S proteazomun apoptoz, hücre döngüsü süreci, transkripsiyon, antijen sunumu, protein kalite kontrolü, DNA onarımı ve protein katlanmasında rol oynadığını göstermiştir (35,36). Proteazom fonksiyonunun inhibe edilmesi antikanser tedavisi için önemli bir strateji haline gelmiştir, çünkü 26S proteazom hücre BP'lerinde, özellikle tümör hücresi büyümesi ve hayatta kalmasında kritik rol oynamaktadır (37). Çalışmamızda öne çıkan genlerden PSMD7, 26S proteazomun çekirdek bileşeni olup, meme kanserinde yüksek oranda ifade edildiği ve kötü sağkalım ile pozitif olarak ilişkilendirildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38). PSMD7'nin inhibisyonunun özofagus skuamöz hücreli karsinomda tümörü inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği yine literatürde yapılan çalışmalar arasındadır (39). Diğer bir proteazom alt birimi olan alfa tip 1 (PSMA1), oldukça düzenli halka şeklinde 20S çekirdek yapısına sahip çok katalitik bir proteinaz kompleksidir (40) ve çeşitli insan kanserlerinde onkogen olarak görev yaptığı bilinmektedir. Yang ve ark. (40), kolon kanseri hastalarının kanser dokularından ve eşleştirilmiş normal dokularından elde ettikleri proteinleri kullanarak yaptıkları çalışmada, çalışmamızda tespit ettiğimiz önemli genlerden biri diğeri olan PSMA1'in kanser dokularında

önemli ölçüde düzenlendiğini ve bunun kolon kanseri taraması ve erken tanı için bir belirteç olabileceğini bulmuşlardır. Diğer çalışmaların sonuçlarına göre ise metastatik mide kanseri serumunda PSMA1'in aşırı ifade edildiği gösterilmiştir (41,42).

Proteozom inhibisyonu, akciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli maligniteler için umut verici bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir. Proteazomun bir diğer alt birimi olan çalışmamızda öne çıkan hub genler arasında bulunan PSMC6 proteini ile yapılan son çalışmalarda, PSMC6'nın aşırı ifadenemesinin PI3K/AKT sinyal yolunu inhibe ederek hücre döngüsü ilerlemesini ve hücre proliferasyonunu bozabileceği gösterilmiştir. PSMD10, PSMD6, PSMD9, PSMD13, PSMB3, PSMB1, PSMA4, PSMC1, PSMC2, PSMD7 ve PSMD14 gibi proteozom alt birimlerinin PSMC6 ile doğrudan etkileşime girerek, PSMC6'nın ifade düzeyleri ile yüksek oranda korele olduğu gözlenmiştir (43). Wnt sinyalinin aktivitesi, AXIN kompleksinin proteozom yoluyla bozulmasıyla artırılmıştır, bu da PSMC6 aşırı ifadesinin AXIN proteinini bozarak Wnt sinyalini aktive edebileceğini ve böylece tümör ilerlemesini teşvik edebileceğini göstermektedir (43). Bizde bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak 26S proteazomal alt birimlerden *PSMD7*, *PSMA1*, *PSMC6* genlerinin daha önce lösemide hiç çalışılmamış olduğunu ve bu genlerin ifade düzeylerinin kontrol gruba kıyasla ilk defa KML hastalarında arttığını tespit ettik.

Tümör hücreleri anormal metabolizma ile karakterize olduğundan, esas olarak hücre içi protein döngüsünde işlev gören UPS oldukça aktiftir. Çalışmamızda öne çıkan ve literatürle uyumlu olarak KML hastalarında ifadesi artan genlerden biri de, USP14'tür. Ubikitinlenmiş bir protein, proteazom tarafından parçalanmadan önce, ilk olarak 19S kısmına alınmalı ve burada poliubikitin zinciri USP14, UCHL5 ve POH1 dahil olmak üzere 19S proteazomal deubikitinazlar tarafından çıkarılmalıdır. İlk 20S proteazom inhibitörü olan bortezomib, multipl miyelom tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. b-AP15, USP14 ve

UCHL5 dahil olmak üzere proteazomal deubikitinazların bir inhibitörüdür. b-AP15, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, nöroblastom ve multipl miyelom dahil olmak üzere hem solid hem de nonsolid tümörlerde önemli bir antineoplastik etki göstermektedir. Bununla birlikte, proteazomal deubikitinaz inhibitörünün KML üzerindeki etkileri henüz rapor edilmemiştir (44). Jiang ve ark. (44) yaptıkları çalışmada, USP14 ve UCHL5'in KML hastalarında yüksek oranda ifade edilmesinin, KML tedavisi için yeni bir hedef olabileceğini göstermişlerdir. Bu bulgular, TKİ-dirençli KML tedavisi için önemli birer terapötik hedef olarak USP14 ve UCHL5'in kullanılabilirliğini öngörmektedir.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, hematolojik malignitelerin yanı sıra bir dizi solid tümörde Hedgehog (Hh) sinyalinin anormal aktivasyonunun rolünü ortaya koymuştur. Hh proteinleri (ligandlar) reseptör patched'e bağlanarak smoothed (SMO) tarafından inhibisyonun salınmasına ve ardından çekirdeğe translokasyon yapan ve hedef genlerini aktive eden transkripsiyon faktörleri GLI-1 ve GLI-2'nin aktivasyonuna neden olur. SMO aktivasyonunu takiben Hh yolağı sinyalinin ana efektörleri olan GLI transkripsiyon faktörleri, GLI1 ve GLI2, apoptoz inhibitörlerini ve anjiyogenez indükleyicilerini kodlayan genlerin yukarı regülasyonu yoluyla onkogenezi teşvik eder (45). Radich ve ark. (46) yaptıkları çalışmada, *GLI2* geninin KML hastalarında aşırı ifadelenecek bir düzensizliğe neden olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da KML hastalarında *GLI2* geninin sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla ifade edildiği gösterildi.

Buradan yola çıkılarak, bulunan aday genlerin bir kombinasyonu kullanılarak KML tedavisinde kullanılabilir. Örneğin, çalışmalar TKİ'lerin, ubiquitin proteazom inhibitörleri ile kombinasyonunun KML'de dirence karşı TKİ'leri yeniden duyarlı hale getirmede etkili olabileceğini göstermiştir (47).

## Sonuç

Günümüzde TKİ kullanımının hastaları tedavi etmesinin yanı sıra hastaların ilaca direnç geliştirmesi gibi çok büyük bir dezavantajı da vardır. Bu nedenle, ilaç direncinden sorumlu olabilecek biyobelirteçlerin düzgün bir şekilde anlaşılması çok büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda yapılan analizlerin, KML'nin moleküler mekanizmalarının anlaşılması ve LKH'leri hedef alabilecek aday terapötik ajanların tanımlanması gibi önemli etkileri olabilir. Bu nedenle ilk kez bu çalışmada öne çıkan *RPL35*, *RPS12*, *RPLP1*, *RPL12*, *eEF1A1*, *ODC1*, *PSMD7*, *PSMA1* ve *PSMC6* genlerinin tedaviye direnç gösteren KML hastalarının tedavisinde birer potansiyel tanısal belirteç ve terapötik hedef olarak hizmet edebileceği öngörülebilir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Etik kurul onayı tüm veriler anonim olduğundan bu çalışma için geçerli ve gerekli değildir.

**Hasta Onayı:** Hasta onayı tüm veriler anonim olduğundan bu çalışma için geçerli ve gerekli değildir.

## Yazarlık Katkıları

**Konsept:** B.A.G., T.O., **Dizayn:** B.A.G., **Veri Toplama veya İşleme:** B.A.G., T.O., **Analiz veya Yorumlama:** B.A.G., T.O., **Literatür Arama:** B.A.G., **Yazan:** B.A.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

- Cokic VP, Mojsilovic S, Jaukovic A, et al. Gene expression profile of circulating CD34(+) cells and granulocytes in chronic myeloid leukemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;55:373-381.
- Diaz-Blanco E, Bruns I, Neumann F, et al. Molecular signature of CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells of patients with CML in chronic phase. *Leukemia.* 2007;21:494-504.
- Soverini S, De Santis S, Monaldi C, et al. Targeting Leukemic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia: Is It Worth the Effort? *Int J Mol Sci.* 2021;22:7093.
- FApperley J. Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncology.* 2007;8:1116-1128.
- Keramatnia A, Ahadi A, Akbari ME, et al. Genomic Profiling of Chronic Myelogenous Leukemia: Basic and Clinical Approach. *Journal of Cancer Prevention.* 2017;22:74-81.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2003;348:994-1004.
- Chomel JC, Bonnet ML, Sorel N, et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease. *Blood.* 2011;118:3657-3660.
- Chu S, McDonald T, Lin A, et al. Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in prolonged remission with imatinib treatment. *Blood.* 2011;118:5565-5572.
- Holyoake T, Jiang XY, Eaves C, et al. Isolation of a highly quiescent subpopulation of primitive leukemic cells in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1999;94:2056-2064.
- Gao CD, Zhou C, Zhuang J, et al. Identification of key candidate genes and miRNA-mRNA target pairs in chronic lymphocytic leukemia by integrated bioinformatics analysis. *Molecular Medicine Reports.* 2019;19:362-374.
- Zhang H, Wang PR, Song T, et al. Screening and identification of key genes in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells: a bioinformatics study. *Hematology.* 2021;26:408-414.
- Yan HM, Zheng GF, Qu JW, et al. Identification of key candidate genes and pathways in multiple myeloma by integrated bioinformatics analysis. *Journal of Cellular Physiology.* 2019;234:23785-23797.
- Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update. *Nucleic Acids Research.* 2013;41:D991-D995.
- Huang DW, Sherman BT, Tan Q, et al. The DAVID Gene Functional Classification Tool: a novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists. *Genome Biology.* 2007;8:R183.
- Eden E, Navon R, Steinfeld I, et al. GOrilla: a tool for discovery and visualization of enriched GO terms in ranked gene lists. *BMC Bioinformatics.* 2009;10:48.
- Klukas C, Schreiber F. Dynamic exploration and editing of KEGG pathway diagrams. *Bioinformatics.* 2007;23:344-350.

17. Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, et al. STRING v9.1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration. *Nucleic Acids Research*. 2013;41:D808-D815.
18. Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*. 2003;13:2498-2504.
19. Bandettini WP, Kellman P, Mancini C, et al. MultiContrast Delayed Enhancement (MCOE) improves detection of subendocardial myocardial infarction by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance: a clinical validation study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Nov;14:83.
20. Cheloni G, Tanturli M, Tusa I, et al. Targeting chronic myeloid leukemia stem cells with the hypoxia-inducible factor inhibitor acriflavine. *Blood*. 2017;130:655-665.
21. Delvecchio VS, Fierro C, Giovannini S, et al. Emerging roles of the HECT-type E3 ubiquitin ligases in hematological malignancies. *Discov Oncol*. 2021;12:39.
22. Bhingarkar A, Vangapandu HV, Rathod S, et al. Amino Acid Metabolic Vulnerabilities in Acute and Chronic Myeloid Leukemias. *Front Oncol*. 2021;11:694526.
23. Karlikova R, Siroka J, Friedecky D, et al. Metabolite Profiling of the Plasma and Leukocytes of Chronic Myeloid Leukemia Patients. *J Proteome Res*. 2016;15:3158-3166.
24. Caocci G, Deidda M, Noto A, et al. Metabolomic Analysis of Patients with Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Adverse Events after Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Clin Med*. 2020;9:1180.
25. Elhamamsy AR, Metge BJ, Alsheikh HA, et al. Ribosome Biogenesis: A Central Player in Cancer Metastasis and Therapeutic Resistance. *Cancer Res*. 2022;82:2344-2353.
26. Pecoraro A, Pagano M, Russo G, et al. Ribosome Biogenesis and Cancer: Overview on Ribosomal Proteins. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5496.
27. Alsamman K, Alamri AM, Vatte C, et al. Potential Candidate Genes for Therapeutic Targeting in Chronic Myeloid Leukemia: A Pilot Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24:3077-3085.
28. Dapas B, Pozzato G, Zorzet S, et al. Effects of eEF1A1 targeting by aptamer/siRNA in chronic lymphocytic leukaemia cells. *Int J Pharm*. 2020;574:118895.
29. Lin CY, Beattie A, Baradaran B, et al. Contradictory mRNA and protein misexpression of EEF1A1 in ductal breast carcinoma due to cell cycle regulation and cellular stress. *Sci Rep*. 2018;8:13904.
30. Jiang F, Gao Y, Dong C, et al. ODC1 inhibits the inflammatory response and ROS-induced apoptosis in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;504:734-741.
31. Ye Z, Zeng Z, Shen Y, et al. ODC1 promotes proliferation and mobility via the AKT/GSK3beta/beta-catenin pathway and modulation of acidotic microenvironment in human hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019;12:4081-4092.
32. Pathare GR, Nagy I, Sledz P, et al. Crystal structure of the proteasomal deubiquitylation module Rpn8-Rpn11. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:2984-2989.
33. Ryan K, Bauer DL. Finishing touches: post-translational modification of protein factors involved in mammalian pre-mRNA 3' end formation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40:2384-2396.
34. Shah SA, Potter MW, McDade TP, et al. 26S proteasome inhibition induces apoptosis and limits growth of human pancreatic cancer. *J Cell Biochem*. 2001;82:110-122.
35. Ito S. Proteasome Inhibitors for the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2020;12:265.
36. Hungria VTM, Crusoe EQ, Bittencourt RI, et al. New proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41:76-83.
37. Mahmoudian M, Valizadeh H, Lobenberg R, et al. Bortezomib-loaded lipidic-nano drug delivery systems; formulation, therapeutic efficacy, and pharmacokinetics. *J Microencapsul*. 2021;38:192-202.
38. Teng X, Yang T, Yuan B, et al. Prognostic analysis of patients with breast cancer based on tumor mutational burden and DNA damage repair genes. *Front Oncol*. 2023;13:1177133.
39. Shi K, Zhang JZ, Zhao RL, et al. PSM7 downregulation induces apoptosis and suppresses tumorigenesis of esophageal squamous cell carcinoma via the mTOR/p70S6K pathway. *FEBS Open Bio*. 2018;8:533-543.
40. Yang Q, Lu Y, Shangguan J, et al. PSMA1 mediates tumor progression and poor prognosis of gastric carcinoma by deubiquitinating and stabilizing TAZ. *Cell Death Dis*. 2022;13:989.
41. He YJ, Li WL, Liu BH, et al. Identification of differential proteins in colorectal cancer cells treated with caffeic acid phenethyl ester. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11840-11849.
42. Ding XQ, Wang ZY, Xia D, et al. Proteomic Profiling of Serum Exosomes From Patients With Metastatic Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1113.
43. Zhang JY, Shi KZ, Liao XY, et al. The Silence of PSMC6 Inhibits Cell Growth and Metastasis in Lung Adenocarcinoma. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9922185.
44. Jiang L, He Q, Chen X, et al. Inhibition of proteasomal deubiquitinases USP14 and UCHL5 overcomes tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukaemia. *Clin Transl Med*. 2022;12:e1038.
45. Sadarangani A, Pineda G, Lennon KM, et al. GLI2 inhibition abrogates human leukemia stem cell dormancy. *J Transl Med*. 2015;13:98.
46. Radich JP, Dai H, Mao M, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:2794-2799.
47. Crawford LJ, Chan ET, Aujay M, et al. Synergistic effects of proteasome inhibitor carfilzomib in combination with tyrosine kinase inhibitors in imatinib-sensitive and -resistant chronic myeloid leukemia models. *Oncogenesis*. 2014;3:e90.

# Nakil Sonrası Kanser Tanısı Alan Böbrek Nakli Alıcılarının Klinik Özellikleri ve Sağkalımı

## Clinical Characteristics and Survival of Kidney Transplant Recipients with Posttransplant Malignancy

© Gizem Kumru, © Merve Aktar, © Şayeste Akkan Eren, © Sule Şengül, © Kenan Keven

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Böbrek nakli alıcıları, genel popülasyona kıyasla yüksek kanser riski altındadır. Nakil sonrası kanserin prognozu kötüdür ve immünoşüpresyonun nasıl yönetileceğine dair veriler azdır. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen böbrek nakli alıcılarında kanser gelişimi insidansı ve kanser türlerinin greft ve hasta sağkalımına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2000 ve 2019 yılları arasında böbrek nakli yapılan 628 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve nakil sonrası kanser tanısı alan 33 hastanın (%5,26) demografik verileri, nakil ve kanser özellikleri, greft ve hasta sağkalımları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Ortalama kanser tanı yaşı 48 idi. Kanser dağılımı sırasıyla solid organ tümörleri (%57,6), melanom dışı deri kanserleri (%24,2) ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık (%18,2) şeklindeydi. Nakil sonrası kanser tanısına kadar geçen süre 66 aydı. Hastaların %45,5'inde kanser tanısı sonrası immünoşüpresif tedavi azaltımı ve %54,5'inde mTOR (Rapamisin memeli hedefi) inhibitörlerine geçiş yapılmıştı. Tanı sonrası immünoşüpresif tedavi redüksiyonu posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta hastalarının tamamı kemoterapi almıştı ve %83,3'ünde immünoşüpresyon azaltılmıştı. Diğer kanser türlerinde bu oranlar anlamlı olarak daha azdı (sırasıyla,  $p=0,010$  ve  $p=0,032$ ). Hastaların 4'ünde (%12,1) greft kaybı, 13'ünde (%39,4) ölüm izlendi. İmmünoşüpresyon azaltımı greft sağkalımı ile ilişkili değildi. Posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta kanser teşhisi sonrası ölüm oranı diğer kanserlere göre daha yüksek ( $p=0,049$ ) ve hasta sağkalım süresi daha kısaydı ( $p=0,006$ ).

**Sonuç:** Böbrek nakli alıcılarında kanser önemli bir mortalite sebebidir ve çalışmamızda posttransplant lenfoproliferatif hastalıkta hasta sağkalımı diğer kanser türlerine göre daha düşüktür. Hastaların nakil sonrası kanser gelişimi açısından yaşı ve risk faktörlerine uygun kanser taramalarının düzenli yapılması önemlidir. İmmünoşüpresif tedavilerin yönetimi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek nakli, kanser, sağkalım

### Abstract

**Objectives:** Kidney transplant recipients are at increased risk of malignancy compared to the general population. The prognosis of posttransplant malignancy is poor, and data on how to manage immunosuppression are scarce. This study aimed to evaluate posttransplant malignancy incidence and its effects on graft and patient survival in kidney transplant recipients.

**Materials and Methods:** Six hundred and twenty-eight patients who underwent kidney transplantation between 2000 and 2019 were retrospectively examined. Demographic data, transplant and cancer characteristics, graft and patient survival of 33 patients (5.26%) diagnosed posttransplant malignancy were evaluated.

**Results:** The average age at malignancy diagnosis was 48 years. Malignancy distribution was as follows: solid organ tumors (57.6%), non-melanoma skin cancers (24.2%) and posttransplant lymphoproliferative disease (18.2%). The time from transplantation to malignancy diagnosis was 66 months. Immunosuppression was reduced in 45.5% of the patients and 54.5% had switched to mammalian target of rapamycin inhibitors. In posttransplant lymphoproliferative disease, all patients received chemotherapy and immunosuppression was reduced in 83.3%. These rates were significantly lower

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gizem Kumru, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 508 21 68 E-posta: gizemkumru@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7529-3010

Geliş Tarihi/Received: 14.11.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 18.11.2023



in other malignancies ( $p=0.010$  and  $p=0.032$ , respectively). Graft loss was observed in 4 patients (12.1%) and death was observed in 13 patients (39.4%). Immunosuppression reduction was not associated with graft survival. Posttransplant lymphoproliferative disease had higher mortality ( $p=0.049$ ) and shorter patient survival ( $p=0.006$ ) compared with others.

**Conclusion:** Cancer is an important cause of mortality in kidney transplant recipients. We showed that patient survival in posttransplant lymphoproliferative disease is lower than other malignancies. It is important for patients to undergo regular cancer screening appropriate to their age and other risk factors after transplantation. Randomized controlled studies are needed for the management of immunosuppressive treatments.

**Key Words:** Kidney transplantation, malignancy, survival

## Giriş

Kanser, böbrek nakli alıcılarında kardiyovasküler hastalıktan sonra ikinci en yaygın morbidite ve mortalite nedenidir (1). Böbrek nakli alıcılarının kansere yakalanma veya kanserden ölmek riski genel popülasyona göre en az iki kat daha fazladır. Nakil alıcılarında *de novo* ve tekrarlayan kanser riskindeki artış çok faktörlüdür ve immünoşüpresyona, T-hücre immünitesindeki değişikliklere ve onkogenik virüslere bağlanmaktadır (2). İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara içme ve uzun süre güneşe maruz kalma gibi bazı risk faktörleri genel popülasyon ile ortak iken; son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) etiolojisi, uzun nakil öncesi diyaliz süresi, immünoşüpresyon kullanımı, akut rejeksiyon ve artmış duyarlılaşma gibi diğer risk faktörleri ise kronik böbrek hastalığı ve nakil popülasyonlarına özgüdür (3-6). Çalışmamızda, nakil sonrası kanser gelişen böbrek nakli alıcılarının klinik özelliklerinin, greft ve hasta sağkalımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Transplantasyon Ünitesi'nde 1 Ocak 2000 ve 31 Aralık 2019 yılları arasında böbrek nakli yapılan 628 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Nakil sonrası başka merkezde takip edilen hastalar, 18 yaşından önce böbrek nakli yapılan hastalar ve nakil öncesi verici veya alıcıda kanser öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Nakil sonrası kanser tanısı alan 33 hasta, melanom dışı deri kanserleri (MDCK), solid organ tümörleri (SOT) ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) gelişimine göre gruplandırılmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, SDBY etiolojisi, nakil öncesi diyalize girip girmediği ve girdiyse diyaliz süresi, nakil tipi ve immünoşüpresif özellikleri, immünoşüpresif tedavileri, kanser tanısı sonrası aldıkları tedavi, greft ve hasta sağkalımı ile greft ve hasta kaybı nedenleri kaydedilmiştir. Bu parametreler üç gruptaki hastalar arasında karşılaştırılmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 yazılım programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı

istatistikler yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılımı tespit etmek üzere Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı, normal dağılıma uygun sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student's t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare veya Fisher's exact testi kullanıldı. P-değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Böbrek nakli alıcılarında kanser gelişme oranı %5,26 idi. Kanser gelişen 33 hastaların kanser türüne göre dağılımı %57,6'sında ( $n=19$ ) SOT, %24,2'sinde ( $n=8$ ) MDCK ve %18,2'sinde ( $n=6$ ) PTLD şeklindeydi. Kaposi sarkomu ( $n=5$ , %15,2) en sık görülen SOT iken, üroepitelyal ( $n=4$ ), kolon ( $n=3$ ), akciğer ( $n=2$ ), larinks ( $n=2$ ), meme ( $n=1$ ), over ( $n=1$ ), kolanjiyoselüler ( $n=1$ ) kanserler bu grupta izlendi. Erkek:Kadın oranı 1,5 iken, ortalama nakil yaşı 43 idi (Tablo 1). Hastaların %85'i nakil öncesi hemodiyaliz tedavisi almaktaydı ve nakil öncesi ortanca diyaliz süresi 43 aydı. Kadavra vericiden nakil olan (%60,6) ve indüksiyon tedavisi alan hastalar (%66,7) çoğunlukta idi. Akut rejeksiyon kanser tanısı öncesi hastaların %18,2'sinde görülmüştür. Hastaların tamamı kanser tanısı sırasında takrolimus, mikofenolat ve kortikosteroid ile üçlü standart idame immünoşüpresif tedavi almaktaydı. Kanser türleri ile hastaların demografik ve nakil özellikleri arasında ilişki saptanmadı.

Hastaların ortalama kanser tanı yaşı 48 idi (Tablo 2). Nakil sonrası kanser tanısına kadar geçen süre 66 aydı ve tanı süresi MDCK'de diğer kanser türlerine göre anlamlı olarak daha uzundu ( $p=0,013$ ). Hastaların 15'inde (%45,5) kanser tanısı sonrası immünoşüpresif tedavi azaltımı yapılmış ve 18'inde (%54,5) Rapamisin'in memeli hedefi inhibitörlerine (mTORi) geçiş yapılmıştı. Tanı sonrası immünoşüpresif tedavi azaltımı PTLD hastalarının neredeyse tamamında uygulanmıştı, ancak SOT ve MDCK'de bu oran anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla %83,3, %47,4 ve %12,5;  $p=0,032$ ). MDCK'lerin tamamı sadece

cerrahi eksizyon ile tedavi edilmişken, PTLD hastalarının tamamı kemoterapi almıştı ( $p=0,010$ ). PTLD gelişen alıcılarda kemoterapi kullanımı diğer kanser türlerine göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ).

Hastaların 4'ünde (%12,1) greft kaybı izlendi. MDCK hariç tutulduğunda bu oran %16'ya yükseldi. Kanser tanısı sonrası ortanca greft sağkalım süresi 30 aydı ve bu süre PTLD hastalarında anlamlı olarak diğer kanser türlerine göre daha kısaydı (ortanca 10 ay,  $p=0,013$ ). İmmünoşüpresif tedavi azaltımı ile greft kaybı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların 11'inde (%33,3) fonksiyonel greft ile ölüm izlendi ve MDCK dışı kanserlerde bu oran %44'e yükseldi. Kanser teşhisinden sonra ölüm oranı %39,4 ( $n=13$ ) ve ortanca hasta sağkalım süresi 31 aydı. Ölüm nedeni hastaların yarısında kanserdi. Hasta kaybı görülen 13 alıcının 9'unda (%69,2), yaşayanların 6'sında (%30,0) immünoşüpresif tedavi azaltımı yapılmıştı ( $p=0,038$ ). PTLD hastalarında kanser teşhisi sonrası ölüm oranı daha yüksek (%83,3,  $p=0,049$ ) ve ortanca hasta sağkalım süresi daha kısaydı (ortanca 10 ay,  $p=0,006$ ). Tek değişkenli analizde immünoşüpresif tedavi azaltımı ( $p=0,038$ ), PTLD gelişimi ( $p=0,010$ ), hastanın kemoterapi alması ( $p=0,027$ ) ve hastanede yatış süresi ( $p=0,05$ ) artan mortalite ile ilişkili iken, çok değişkenli modelde anlamlı ilişki saptanmadı.

## Tartışma

Bu çalışmada, nakil ünitemizde takip edilen böbrek nakli alıcılarının yaklaşık %5'inde nakil sonrası kanser görüldüğü ve PTLD gelişiminin diğer kanser türlerine göre hasta sağkalımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

Böbrek nakli alıcılarında genel kanser riski, yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonra genel popülasyona göre yaklaşık 2-4 kat daha fazladır (3). Kanser riskindeki artış kanser türlerine göre değişmektedir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında en büyük risk artışı Kaposi sarkomu (300 kat), MDCK (2-40 kat), böbrek kanseri (4-15 kat), dudak kanserleri (>10 kat), PTLD (2-16 kat) ve anogenital kanserlerde (10-15 kat) görülür (7,8). Solid organ kanserinin kümülatif insidansı, nakilden 5 yıl sonra %4-5'ten, 15 yıl sonra %10-15'e çıkmaktadır (9). Deri kanserleri için kümülatif insidans Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da %60'a ulaşmaktadır. Bizim çalışmamızda kanser gelişim oranı daha düşük bulunmakla birlikte, izlem süresinin uzamasının bu oranı artıracağı göz ardı edilmemelidir.

Böbrek nakli alıcılarında kanser gelişimi sonrası ölüm riski yüksektir. Çoğu batı ülkesindeki gözlemsel veriler, tüm kanser türleri için standart ölüm oranlarının, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş genel nüfusa kıyasla en az 1,7-1,9 kat daha yüksek

**Tablo 1: Kanser türüne göre hastaların klinik ve immünolojik özellikleri**

Parametreler	MDCK (n=8, %24,2)	SOT (n=19, %57,6)	PTLD (n=6, %18,2)	p-değeri	Toplam (n=33, %100)
Cinsiyet, n (%)				>0,05	
Kadın	1 (12,5)	10 (52,6)	2 (33,3)		13 (39,4)
Erkek	7 (87,5)	9 (47,4)	4 (66,7)		20 (60,6)
SDBY etiyojisi, n (%)				>0,05	
Kronik GN	2 (25,0)	4 (21,1)	2 (33,3)		8 (24,2)
Diabetes mellitus	1 (12,5)	1 (5,3)	1 (16,7)		3 (9,1)
Hipertansiyon	2 (25,0)	2 (10,5)	0 (0,0)		4 (12,1)
VUR/Piyelonefrit	1 (12,5)	4 (21,1)	0 (0,0)		5 (15,2)
Diğer/Bilinmeyen	2 (25,0)	8 (42,2)	3 (50,0)		13 (39,4)
Nakil sırasında yaş (yıl), ort ± SS	41±11	44±10	41±19	>0,05	43±12
Nakil öncesi KRT, n (%)				>0,05	
Preemptif	1 (12,5)	2 (10,5)	1 (16,7)		4 (12,1)
Hemodiyaliz	7 (87,5)	16 (84,2)	5 (83,3)		28 (84,8)
Periton diyalizi	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)		1 (3,0)
Nakil tipi				>0,05	
Canlı, n (%)	2 (25,0)	9 (47,4)	2 (33,3)		13 (39,4)
Kadavra, n (%)	6 (75,0)	10 (52,6)	4 (66,7)		20 (60,6)
HLA uyumsuzluğu, ortanca (min.-maks.)	3 (2-6)	3 (0-6)	2 (0-4)	>0,05	3 (0-6)
İndüksiyon tedavisi, n (%)				>0,05	
Yok	4 (50,0)	4 (21,1)	3 (50,0)		11 (33,3)
Anti-IL2	4 (50,0)	13 (68,4)	3 (50,0)		20 (60,6)
ATG	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)		2 (6,1)
Akut rejeksiyon öyküsü, n (%)	1 (12,5)	4 (21,1)	1 (16,7)	>0,05	6 (18,2)

ATG: Anti-timosit globülin, Anti-IL2, İnterlökin-2 reseptör antagonisti, GN: Glomerülonefrit, HLA: İnsan lökosit antijeni, KRT: Böbrek yerine koyma tedavisi, MDCK: Melanom dışı deri kanserleri, ort: Ortalama, PTLD: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık, SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği, SOT: Solid organ tümörleri, SS: Standart sapma, VUR: veziköüretal reflü, min.-maks.: Minimum-maksimum

**Tablo 2: Kanser türüne göre hastaların kanser tanısı sonrası klinik özellikleri**

Parametreler	MDCK (n=8, %24,2)	SOT (n=19, %57,6)	PTLD (n=6, %18,2)	p-değeri	Toplam (n=33, %100)
Kanser tanı yaşı (yıl), ort ± SS	50±12	48±11	46±17	>0,05	48±12
Kanser tanısına kadar geçen süre (ay), ortanca (min.-maks.)	120 (84-240)	38 (3-118)	57 (12-88)	<b>0,013</b>	66 (3-240)
Kanser tanısında sKr (mg/dL), ortanca (min.-maks.)	1,25 (0,93-2,26)	1,05 (0,73-13,5)	1,5 (1,0-2,18)	>0,05	1,18 (0,73-13,5)
İmmünoşüpresif azaltımı, n (%)	1 (12,5)	9 (47,4)	5 (83,3)	<b>0,032</b>	15 (45,5)
mTORi geçiş, n (%)	2 (25,0)	12 (63,2)	4 (66,7)	>0,05	18 (54,5)
Kanser tedavisi, n (%)				<b>0,010</b>	
Tedavisiz izlem	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)		1 (3,0)
Sadece cerrahi	8 (100,0)	9 (47,4)	0 (0,0)		17 (51,5)
Sadece KT	0 (0,0)	1 (5,3)	4 (66,7)		5 (15,2)
Sadece RT	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)		1 (3,0)
Cerrahi+KT	0 (0,0)	1 (5,3)	1 (16,7)		2 (6,1)
Cerrahi+RT	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)		2 (6,1)
KT+RT	0 (0,0)	3 (15,8)	1 (16,7)		4 (12,1)
Cerrahi+KT+RT	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)		1 (3,0)
KT kullanımı, n (%)	0 (0,0)	6 (31,6)	6 (100,0)	<b>&lt;0,001</b>	12 (36,4)
Toplam yatış süresi (gün), ortanca (min.-maks.)	42 (20-85)	50 (9-209)	48 (37-195)	>0,05	47 (9-209)
Greft kaybı, n (%)	0 (0,0)	3 (15,8)	1 (16,7)	>0,05	4 (12,1)
Greft kaybı nedeni, n (%) (n=4)	n=0	n=3	n=1		n=4
Rejeksiyon	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)		1 (25,0)
Enfeksiyon	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)		1 (25,0)
Kanser	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)		1 (25,0)
Diğer	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)		1 (25,0)
Greft sağkalım süresi (ay), ortanca (min.-maks.)	48 (6-160)	29 (0-167)	10 (2-31)	<b>0,013</b>	30 (0-167)
Ölüm, n (%)	2 (25,0)	6 (31,6)	5 (83,3)	<b>0,049</b>	13 (39,4)
Ölüm nedeni, n (%) (n=13)	n=2	n=6	n=5	>0,05	n=13
Kanser	0 (0,0)	4 (66,7)	3 (60,0)		7 (53,8)
Enfeksiyon	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (20,0)		3 (23,1)
Serebrovasküler	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (7,7)
Diğer	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (20,0)		2 (15,4)
Fonksiyonel greft ile ölüm	2 (25,0)	5 (26,4)	4 (66,7)	>0,05	11 (33,3)
Hasta sağkalım süresi (ay), ortanca (min.-maks.)	48 (6-160)	31 (3-167)	10 (2-31)	<b>0,006</b>	31 (2-167)

KT: Kemoterapi, MDCK: Melanom dışı deri kanserleri, mTORi: Rapamisinin memeli hedefi inhibitörü, ort: Ortalama, PTLD: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık, RT: Radyoterapi, sKr: Serum kreatinin, SOT: Solid organ tümörleri, SS: Standart sapma, min.-maks.: Minimum-maksimum

olduğunu göstermiştir (10). Küratif tedavi alan lokal kanseri olan hastalarda dahi mortalite nakil olmayan hastalara göre artmıştır (11). Merkezimizde 2009 ve 2020 yılları arasında böbrek nakli yapılan 457 hastanın retrospektif incelemesinde 1, 3 ve 5 yıllık greft sağkalımı oranları kadavra nakillerde sırasıyla %92,0, %88,3 ve %82,4; canlı nakillerde sırasıyla %99,5, %96,7 ve %93,7 bulunmuştur (12). Hasta sağkalım oranları ise 1, 3 ve 5 yılda kadavra nakillerde sırasıyla %99,4, %90,9 ve %84,1 iken; canlı nakillerde sırasıyla %99,5, %98,8 ve %95,4'tür. Bu çalışmada kanser gelişimi greft kaybı için değil; ancak literatür ile uyumlu olarak hasta kaybı için bir risk faktörüdür.

Kansere bağlı ölüm riski kanser türüne göre de değişkenlik göstermektedir ve en yüksek olduğu malign melanom, ürogenital kanserler ve non-Hodgkin lenfomada, böbrek nakli olmayanlara göre ölüm riski 5-10 kat fazladır (13). Çalışmamızda da PTLD

gelişen hastalarda hasta sağkalımı anlamlı olarak daha kısa saptanmıştır. Literatürde daha yüksek ölüm riskinin nedenleri belirsizdir, ancak uzun süreli immünoşüpresyona bağlı nakil alıcılarında tümör biyolojisindeki potansiyel değişiklikler, ilişkili komorbiditeler ve önerilen önleme ve tarama stratejilerinin uygulanmaması nedeniyle ileri evrede tanı konulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yang ve ark. (14), 1990-2018 yılları arasında böbrek nakli sonrası kanser tanısı alan 110 hastanın %16,4'ünde greft, %46,4'ünde hasta kaybı bildirmiştir. Kanser sırasında serum kreatinin düzeyi, hematolojik kanser tanısı ve rejeksiyon öyküsü greft kaybı için, ileri yaş, erkek cinsiyet, immünoşüpresyon azaltımı ve kemoterapi öyküsü ise hasta kaybı için risk faktörüdür. Mortalite için tek bağımsız risk faktörü kemoterapi öyküsüdür. Bizim çalışmamızda ise greft kaybı %12,1 ve hasta

kaybı %39,4 bulunmuştur. İmmünoşüpresyon azaltımı greft kaybı ile ilişkili bulunmamıştır ve bu hastalarda akut rejeksiyon gözlenmemiştir. İmmünoşüpresif tedavi azaltımı, PTLD tanısı, hastanın kemoterapi alması ve hastanede yatış süresi artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur, ancak çok değişkenli modelde risk faktörü saptanmamıştır. İmmünoşüpresif tedavi azaltılan ve kemoterapi alan hastalarda hasta kaybının daha fazla olması, bu hastaların daha agresif ve ileri evre kanser tanısı alan hastalar olmasından kaynaklı olabilir.

Böbrek nakli sonrası kanser gelişen hastalarda tedavi yönetimi oldukça karmaşıktır. İmmünoşüpresyonun tümör sürveyansını azaltma ve kanser progresyonundaki potansiyel rolü göz önüne alındığında, kanser teşhisinden sonra immünoşüpresyonun azaltılması konusunda uzman görüşü olmakla birlikte, PTLD dışında bu yaklaşımın kanser tedavisinde etkin olduğuna dair çalışmalar sınırlıdır (15). Günümüzde kullanılan standart üçlü idame immünoşüpresif tedavi rejimindeki mikofenolat ve steroidlerin kanser gelişimi ile ilişkisinin saptanmaması nedeniyle, kesilmesi ilk planlanan ajanlar gösterilen karsinojenik etkileri yüzünden kalsinörin inhibitörleridir (KNİ). Ancak KNİ kesiminin akut rejeksiyon riskini artırdığı göz ardı edilmemelidir. mTORi ise eş zamanlı immünoşüpresif ve anti-kanser etkileri nedeniyle, nakil sonrası kanserlerin yönetiminde umut verici bir role sahip olabilir. KNİ'den mTORi'ye geçişin MDCK nüks riskini azalttığı ya da engellediği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (16). Ancak diğer kanser türlerinde bu faydanın saptanmamasının yanı sıra, sirolimus ile yan etki, ilaç kesimi ve rejeksiyonun arttığı ve sağkalım avantajı sağlamadığı gözlenmiştir (17,18). Bizim çalışmamızda hastaların neredeyse yarısında, PTLD tanılı hastaların çoğunluğunda immünoşüpresif tedavi azaltılmış ve mTORi'ye geçilmiştir. Literatürde böbrek nakli alıcılarında kanser gelişimi sonrası immünoşüpresif tedavinin yönlendirilmesine yönelik direk kanıtlar oldukça sınırlıdır ve bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Akut rejeksiyon riskini dengeleyerek immünoşüpresyonun azaltılması kanser türü, evresi ve prognozuna göre hasta bazlı değerlendirilmelidir (19).

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif özellikte olması ve az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesi önemli kısıtlılıklardır. Kanser tanısının heterojenliği nedeniyle kanser evrelemesi ve kullanılan kemoterapi ajanları çalışmada ayrıca incelenmemiştir.

### Sonuç

Sonuç olarak, kanser böbrek nakli alıcılarında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Nakil öncesi alıcı ve verici adayları ayrıntılı değerlendirilmeli, nakil sonrası alıcıların risk faktörleri göz önünde bulundurularak kanser önleme ve tarama programlarında takibi sağlanmalıdır. Nakil öncesi ve

sonrası hastaların yönetimi ile ilgili çoğu önerinin kanıt düzeyi düşüktür ve uzman görüşüne dayanmaktadır. Bu nedenle kötü prognoza sahip PTLD başta olmak üzere, böbrek nakli alıcılarının kanser tedavi ve uzun dönem immünoşüpresyonun düzenlenmesi için geniş kapsamlı çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç vardır.

### Bilimsel Toplantıda Sunum

Kumru Şahin G, Aktar M, Akkan Eren Ş, Şengül Ş, Keven K. Böbrek Nakli Alıcılarında Nakil Sonrası Malignite Tanısı Alan Hastaların Klinik Özellikleri, Greft ve Hasta Sağkalımı. 8. Ulusal Transplantasyon İmmünolojisi ve Genetiği Kongresi, SS-9 (2022).

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar tarihi: 02/11/2023, karar no: İ09-653-23).

**Hasta Onayı:** Çalışma geriye dönük analiz olduğundan dolayı hasta onayı alınmamıştır.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.K., M.A., Ş.A.E., Ş.Ş., K.K., Konsept: G.K.Ş., Ş.Ş., K.K., Dizayn: G.K., Ş.Ş., K.K., Veri Toplama veya İşleme: G.K., M.A., Ş.A.E., Analiz veya Yorumlama: G.K., Literatür Arama: G.K., Yazan: G.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:508-520.
2. Kumru G. Böbrek Nakli ve Kanser. Güngör Ö, Koçyiğit İ, Temiz G, editörler. *Onko-Nefroloji.* Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. 2023; s.127-137.
3. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2140-2151.
4. Wong G, Turner RM, Chapman JR, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;95:114-121.
5. Acuna SA, Huang JW, Daly C, et al. Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies in Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2017;101:471-481.
6. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, et al. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J.* 2018;11:315-329.
7. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer.* 2013;49:336-344.
8. Benoni H, Eloranta S, Dahle DO, et al. Relative and absolute cancer risks among Nordic kidney transplant recipients—a population-based study. *Transpl Int.* 2020;33:1700-1710.
9. Al-Adra D, Al-Qaoud T, Fowler K, et al. *De Novo* Malignancies after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17:434-443.



10. Vogelzang JL, Van Stralen KJ, Noordzij M, et al. Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1028-1037.
11. D'Arcy ME, Coghill AE, Lynch CF, et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer*. 2019;125:933-942.
12. Güngör M, Kumru G, Eren Sadioğlu R, et al. Relationship Between Posttransplant Proteinuria and Renal Graft Outcomes: A Single Center Experience. 17. BANTAO Congress; 10-13 November, 2022; Antalya, Turkey. s. 30. OP-27.
13. Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:471-480.
14. Yang D, Thamcharoen N, Cardarelli F. Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients Who Develop Malignancy. *J Clin Med*. 2019;8:2189.
15. Hellems R, Pengel LHM, Choquet S, et al. Managing immunosuppressive therapy in potentially cured post-kidney transplant cancer (excluding non-melanoma skin cancer): an overview of the available evidence and guidance for shared decision-making. *Transpl Int*. 2021;34:1789-1800.
16. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349:g6679.
17. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015;4:1448-1459.
18. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, et al. Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1360-1367.
19. Romagnoli J, Tagliaferri L, Acampora A, et al. Management of the kidney transplant patient with Cancer: Report from a Multidisciplinary Consensus Conference. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021;35:100636.

# Clinical Significance of Liver and Spleen Stiffness: Evaluation with Shear Wave Ultrasound Elastography

Karaciğer ve Dalak Sertliğinin Klinik Önemi: Shear Wave Ultrason Elastografi ile Değerlendirme

© Zeynep Eskalen<sup>1</sup>, © Nuray Haliloğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tunceli State Hospital, Clinic of Radiology, Tunceli, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Ankara, Türkiye

## Abstract

**Objectives:** To investigate clinical significance of liver and spleen stiffness in patients with chronic parenchymal liver disease.

**Materials and Methods:** Fifty patients with chronic parenchymal liver disease who underwent 2D ultrasound (US) shear wave elastography (SWE) in the Ultrasonography Unit of Ankara University Medical Faculty Hospital between November 2018–June 2021 were enrolled in our prospective study. Liver size, contour, echogenicity, presence of portosystemic collaterals, and ascites were investigated on B-mode examination. Portal vein diameter was measured. Splenic volume was calculated. Liver and spleen stiffness values were measured by 2D SWE. Serum platelet count was noted. Child-Pugh score was calculated for all patients.

**Results:** Thirty-four patients were grouped as Child-Pugh A, 15 patients were grouped as Child-Pugh B, 1 patient was grouped as Child-Pugh C. Platelet count was between 51–360x10<sup>9</sup>/L. The most common conventional US finding was parenchymal heterogeneity. All patients had splenomegaly, the mean portal vein diameter was 12.58 mm, 34 patients had hepatopedal flow. Portosystemic collaterals were detected in 15 patients. Liver and spleen stiffness values were between 4.12 kPa–16.29 kPa, and 9.20 kPa–29.19 kPa, respectively. There was a positive correlation between liver and spleen stiffness ( $p=0.002$ ). The relationship between splenic volume and spleen/liver stiffness was statistically significant ( $p=0.0004$ ,  $p=0.008$ , respectively). Both liver and spleen stiffness was correlated with Child-Pugh score ( $p=0.02$ ,  $p=0.00003$ , respectively). There was no statistically significant correlation between portal vein diameter and liver/spleen stiffness, and between platelet count and liver stiffness ( $p>0.05$ ). The correlation between platelet count and spleen stiffness was statistically significant ( $p=0.002$ ).

**Conclusion:** SWE can provide information about the clinical status of the patients. Measuring spleen stiffness is as important as measuring liver stiffness.

**Key Words:** Cirrhosis, portal hypertension, elastography, ultrasound

## Öz

**Amaç:** Kronik karaciğer parankim hastalığı olanlarda karaciğer ve dalak sertliğinin klinik önemini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif çalışmamıza, Kasım 2018–Haziran 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ultrasonografi Ünitesi'nde ultrason (US) shear wave elastografi (SWE) ve abdomen US incelemesi yapılan kronik karaciğer parankim hastalığı olan elli hasta dahil edildi. B-mod incelemede karaciğer boyutu, konturu, ekojenitesi, portosistemik kollaterallerin varlığı ve asit araştırıldı. Portal ven çapı ölçüldü. Dalak hacmi hesaplandı. Karaciğer ve dalak sertlik değerleri SWE ile ölçüldü. Serum trombosit sayısı not edildi. Tüm hastalar için Child-Pugh skoru hesaplandı.

**Bulgular:** Otuz dört hasta Child-Pugh A, 15 hasta Child-Pugh B, 1 hasta Child-Pugh C grubundaydı. Trombosit sayısı 51–360 x10<sup>9</sup>/L arasındaydı. En yaygın konvansiyonel US bulgusu parankimal heterojeniteydi. Tüm hastalarda splenomegali vardı, ortalama portal ven çapı 12,58 mm idi, 34 hastada hepatopedal akım vardı. On beş hastada portosistemik kollateraller saptandı. Karaciğer ve dalak sertlik değerleri sırasıyla 4.12 kPa–16.29 kPa ve 9.20

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Zeynep Eskalen, Tunceli State Hospital, Clinic of Radiology, Tunceli, Türkiye

Phone: +90 537 940 83 92 E-mail: zeynep\_cotaoglu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7671-5131

Received/Geliş Tarihi: 21.08.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 23.02.2024



Copyright© 2024 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine.  
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

kPa-29.19 kPa arasındaydı. Karaciğer ve dalak sertliği arasında pozitif korelasyon vardı ( $p=0,002$ ). Dalak hacmi ile dalak/karaciğer sertliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla  $p=0,0004$ ,  $p=0,008$ ). Hem karaciğer hem de dalak sertliği Child-Pugh skoru ile koreleydi (sırasıyla  $p=0,02$ ,  $p=0,00003$ ). Portal ven çapı ile karaciğer/dalak sertliği arasında ve trombosit sayısı ile karaciğer sertliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Trombosit sayısı ile dalak sertliği arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,002$ ).

**Sonuç:** SWE, hastaların klinik durumu hakkında bilgi sağlayabilir. Dalak sertliğini ölçmek, karaciğer sertliğini ölçmek kadar önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Siroz, portal hipertansiyon, elastografi, ultrason

## Introduction

Ultrasound (US) is a fast, easy and ionising radiation free technique which is frequently used in the diagnosis and follow-up of patients with cirrhosis. Shear wave elastography (SWE) may be performed easily during the routine US examination, and may provide additional information about the fibrotic process within the liver parenchyma (1). Cirrhosis is also the most common cause of portal hypertension (PHT). Patients with PHT may be asymptomatic, may present with splenomegaly, ascites, and portosystemic collaterals or may present with major complications like variceal bleeding or hepatic encephalopathy (2,3). The gold standart technique to diagnose PHT is measuring the hepatic venous pressure gradient (HVPG) but it is an invasive procedure so non-invasive alternatives like Elastography would be quite valuable (4). It has been suggested that liver and spleen stiffness may help to predict the presence and severity of PHT (3-5). Liver stiffness can be used as a parameter to exclude or predict clinically significant PHT (HVPG  $>10$  mmHg) (6,7). It has also been suggested that with the progression in PHT the correlation between liver stiffness and fibrosis decreases, but spleen stiffness which can be useful to predict clinically significant PHT, may also correlate with liver fibrosis (8-10).

The aim of this study is to demonstrate and compare the liver and spleen stiffness in patients with chronic parenchymal liver disease, and to investigate their clinical significance.

## Materials and Methods

This study was approved by the Ankara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (approval no.: 18-1207-18, date: 12.11.2018) and informed consent was obtained.

### Patients

Fifty patients with histopathologically diagnosed chronic parenchymal liver disease who underwent US and SWE in our department between November 2018-June 2021 were enrolled in our prospective study. Patients who could not cooperate, who had portal vein thrombosis, patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt and patients who underwent liver transplantation were not included.

The etiology of chronic parenchymal liver diseases, and the laboratory findings including serum albumin, creatinine,

aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, serum bilirubine, prothrombin time, "International normalised ratio" values and platelet count were investigated from the institutional database. Laboratory examinations within 1 month before or after the US examinations were noted. Child-Pugh score was calculated for each patient (Table 1).

### US and SWE Examinations

All US and SWE examinations were performed in the same US system (LOGIQ S8 GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) using a 3.5 MHz convex transducer, by the same radiologist with 18 years of experience in abdominal imaging. All patients were fasting for 6-8 hours prior the examination.

Liver contour and echogenicity, segmental atrophy/hypertrophy, presence of portosystemic collaterals, and ascites were investigated on B-mode examination. The diameter of portal vein was measured at the level of portal hilum. The length, width and depth of spleen was measured, and splenic volume was calculated using the standard prolate ellipsoid formula (length  $\times$  width  $\times$  depth  $\times$  0.52).

Liver stiffness measurements were performed while the patient was in supine position with the right arm elevated over the head. Measurements were made intercostally in the right lobe, and 2 cm deep to the liver capsule during shallow breath-hold. Spleen stiffness measurements were performed in right lateral decubitus position with the left arm elevated over the head. Measurements were made intercostally in the parenchyma as far as possible from the splenic hilum to avoid vessels and 2 cm deep to the splenic capsule during shallow breath-hold. At least 8 measurements in both liver and spleen parenchyma were obtained in each patient.

**Table 1: Child-Pugh scoring and classification**

Ascites	No	Slight	Moderate
Encephalopathy	No	Mild-Moderate	Severe
Total bilirubin (mg/dL)	$<2$	2-3	$>3$
Albumin (g/dL)	$>3.5$	2.8-3.5	$<2.8$
Prothrombin time (sec) or INR	1-3 or $<1.7$	4-6 or 1.7-2.3	$>6$ or $>2.3$
Class	Points		
Child-Pugh A	5-6		
Child-Pugh B	7-9		
Child-Pugh C	10-15		

## Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 20 software programme. Normalized variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, non-normalized variables were expressed as median (minimum-maximum), and categorical variables were expressed as frequency and percentiles (%). Spearman and Pearson correlation test were used for non-normalized and normalized variations, respectively. Student's t-test was used to compare correlation coefficients of dependent variables. P-value less than 0.05 was considered as statistically significant.

## Results

There were 30 (60%) female, and 20 (40%) male patients with a mean age of 54 years (age range 18-79 years) (Table 2). The most common cause of chronic parenchymal liver disease was viral hepatitis (44%) (Table 3).

As patient co-operation was utmost important for elastography measurements, none of our patients had hepatic encephalopathy. The mean Child-Pugh score was 6.04 (range 5-10). Thirty-four patients (68%) were categorized as Child-Pugh A, 15 patients (30%) were categorized as Child-Pugh B, and only 1 patient (2%) was categorized as Child-Pugh C.

The most common conventional US finding was parenchymal heterogeneity (90%), and 30 of the 50 patients (70%) had all conventional US findings of chronic parenchymal liver disease including parenchymal heterogeneity, atrophy/hypertrophy complex, and contour nodularity. Three patients (6%) did not have any conventional US findings of chronic parenchymal liver disease.

All patients had splenomegaly, and mean splenic volume was 450.35 cm<sup>3</sup> (range 320-915 cm<sup>3</sup>).

The mean portal vein diameter was 12.58 mm (range 7-16 mm). Thirty-four of the 50 patients (68%) had hepatopedal flow. Portosystemic collaterals were detected in 15 of the 50 patients (30%).

**Table 2: Demographic characteristics of patients**

	Female	Male
Number (rate)	30 (60%)	20 (40%)
Average age	54.16	53.80

**Table 3: The etiology of chronic parenchymal liver disease**

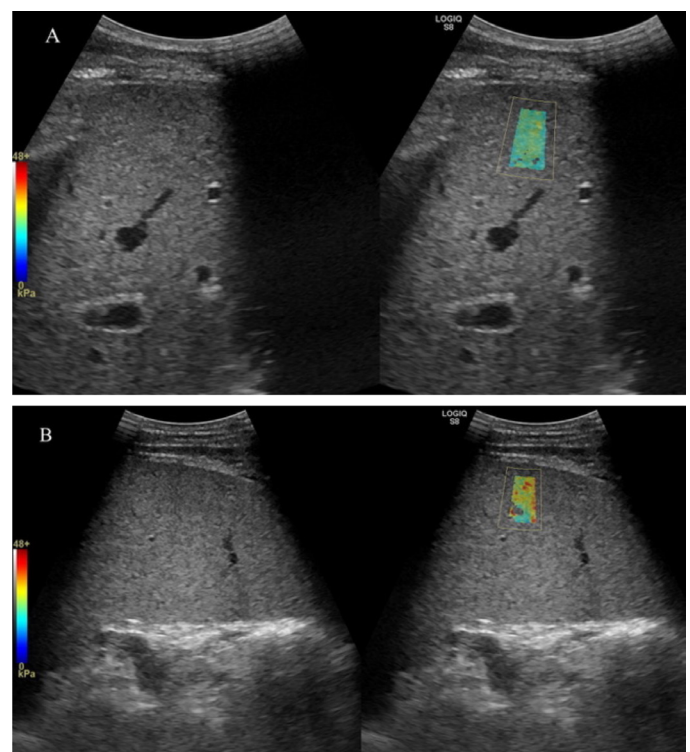
Etiology	Number of the patients	Rate (%)
Chronic viral hepatitis	22	44
Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	11	22
Primary biliary cholangitis	8	16
Otoimmune hepatitis	6	12
Alcoholic cirrhosis	2	4
Primary sclerosing cholangitis	1	2

Twelve patients (24%) had ascites and only 2 of them was massive.

Liver stiffness values were between 4.12 kPa-16.29 kPa (mean value 10.77 kPa, median value 11.02 kPa). Spleen stiffness values were between 9.20 kPa-29.19 kPa (mean value 14.16 kPa, median value 14 kPa) (Figure 1A, B). There was a positive correlation between liver and spleen stiffness ( $p=0.002$ ,  $\rho=0.424$ ). The relationship between splenic volume and spleen and liver stiffness values was statistically significant ( $p=0.0004$ ,  $p=0.008$ , respectively).

Both liver and spleen stiffness showed positive correlation with Child-Pugh score ( $p=0.02$ ,  $\rho=0.323$ ;  $p=0.00003$ ,  $\rho=0.548$ , respectively) but correlation between spleen stiffness and Child-Pugh score was significantly stronger than that of liver stiffness ( $p=0.047$ ). Correlation between liver and spleen stiffness and Child-Pugh class (A, B, C) was also statistically significant ( $p=0.03$ ,  $p=0.01$ , respectively) (Table 4). In addition, a statistically significant difference was detected between the patients in the Child-Pugh A and B-C groups in terms of splenic volume, liver and spleen stiffness values ( $p=0.004$ ,  $p=0.033$ ,  $p=0.15$  respectively).

Platelet count was between 51-360x10<sup>9</sup>/L, and there was no statistically significant correlation between platelet count and liver stiffness ( $p>0.05$ ). Nevertheless statistical analysis showed



**Figure 1A, B:** Liver (A) and spleen (B) parenchyma stiffness measurements of a 20-year-old male patient with primary biliary cholangitis. Mean liver stiffness was 10,91 kPa, mean splenic stiffness was 14,87 kPa, Child-Pugh score was 7, and platelet count was 118x10<sup>9</sup>/L.

**Table 4: Statistical data for values showing significant positive correlation**

	Liver stiffness	Spleen stiffness	Splenic volume	Child-Pugh score	Child-Pugh class (A, B, C)
Liver stiffness	-	p=0.002 rho=0.424	p=0.008 rho=0.367	p=0.02 rho=0.323	p=0.03 rho=0.304
Spleen stiffness	p=0.002 rho=0.424	-	p=0.0004 rho=0.478	p=0.00003 rho=0.548	p=0.01 rho=0.360

significant negative correlation between platelet count and spleen stiffness ( $p=0.002$ ).

There was no statistically significant correlation between portal vein diameter and neither liver nor spleen stiffness ( $p>0.05$ ).

## Discussion

Patients with chronic parenchymal liver disease should be under follow-up in terms of liver functions and development of hepatocellular carcinoma. Detection and grading of fibrosis within the liver parenchyma is crucial. It is also known that with the increased portal venous pressure risk of hepatic decompensation increases. Therefore it is utmost importance to show the presence and severity of PHT in these patients (11). Both liver biopsy and measurement of HVPG are invasive procedures, and should be saved for certain indications. Child-Pugh scoring is widely used to evaluate the clinical significance of hepatic parenchymal damage, and to predict prognosis. The association between liver stiffness and Child-Pugh score has been shown previously (12). Our results support that there is a statistically significant relationship between Child-Pugh score and both liver and spleen stiffness values, and there is a positive correlation between liver and spleen stiffness, which is also consistent with the literature (13-15). Both liver and spleen stiffness values on SWE may provide information about the clinical status of patients with chronic parenchymal liver disease. As these patients are usually under follow-up with US, measurement of liver and spleen stiffness with SWE would be a complementary tool in monitoring hepatic functions (16).

It has been suggested that both liver and spleen stiffness has a high sensitivity and specificity in predicting clinically significant PHT (75-91%, and 77-90% for liver stiffness, and 70-96%, and 72-92% for spleen stiffness, respectively) (17,18). We found that the stiffness of both liver and splenic parenchyma is correlated with the splenic size and it is well known that splenomegaly is a sign of PHT.

Platelet count is one of the non-invasive tests to identify clinically significant PHT. Along with the liver and spleen stiffness measurements, it has been suggested that platelet count  $\geq 150 \times 10^9/L$  rules out clinically significant PHT (8). Our results support this statement as we found that spleen stiffness

is significantly correlated with platelet count.

In consistence with the literature we also found that the association between splenic stiffness and Child-Pugh score is more significant than that of liver stiffness (13). Therefore not just the size but also the stiffness of the spleen should be screened in patients with chronic parenchymal liver disease to estimate prognosis and also PHT.

On the other hand the portal vein diameter is not accepted as an indicator of PHT, and we did not find a correlation between portal vein diameter and hepatic or splenic stiffness. Nevertheless it has been suggested that portal vein diameter combined with splenic stiffness values may help to predict the risk of oesophageal variceal bleeding, and splenic stiffness may be used as a parameter to evaluate hepatic decompensation and risk of mortality (19-22).

## Study Limitations

Our study has some limitations. First limitation is the small number of patients, and the heterogeneity in etiology. In addition there was only 1 patient with Child-Pugh C score. HVPG measurement was not performed in most of the patients. Also lack of a control group can be considered as a limitation.

## Conclusion

In conclusion; adding SWE on routine US examinations can provide useful information about the clinical status of the patients, and progression of the disease. Liver and spleen stiffness values are correlated and measuring spleen stiffness is as important as measuring liver stiffness.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Ankara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (approval no.: 18-1207-18, date: 12.11.2018).

**Informed Consent:** Informed consent was obtained.

## Authorship Contributions

Concept: Z.E., N.H., Design: Z.E., N.H., Data Collection or Processing: Z.E., N.H., Analysis or Interpretation: Z.E., N.H., Literature Search: Z.E., N.H., Writing: Z.E., N.H.

**Conflict of Interest:** No potential conflict of interest any financial or non-financial interest was reported by the authors.

**Financial Disclosure:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

- Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012;56:2125-2133.
- Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2015;45:16-26.
- Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, et al. Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness. *Radiology*. 2016;279:609-619.
- Augustin S, Millán L, González A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol*. 2014;60:561-569.
- Elkrief L, Ronot M, Andrade F, et al. Non-invasive evaluation of portal hypertension using shear-wave elastography: analysis of two algorithms combining liver and spleen stiffness in 191 patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:621-630.
- You MW, Kim KW, Pyo J, et al. A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43:59-68.
- Grgurevic I, Bokun T, Bozin T, et al. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis using ultrasound based elastography. *Med Ultrason*. 2017;19:310-317.
- Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76:959-974.
- Jansen C, Bogs C, Verlinden W, et al. Algorithm to rule out clinically significant portal hypertension combining Shear-wave elastography of liver and spleen: a prospective multicentre study. *Gut*. 2016;65:1057-1058.
- Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22:7857-7867.
- Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiographics*. 2016;36:1987-2006.
- Wang J, Wang Q, Yu G, et al. Correlation Between Liver Stiffness Measured by Shear Wave Elastography and Child-Pugh Classification. *J Ultrasound Med*. 2018;37:2191-2199.
- Liu F, Li TH, Han T, et al. Non-invasive assessment of portal hypertension in patients with liver cirrhosis using FibroScan transient elastography. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013;21:840-844.
- Hu X, Xu X, Zhang Q, et al. Indirect prediction of liver fibrosis by quantitative measurement of spleen stiffness using the FibroScan system. *J Ultrasound Med*. 2014;33:73-81.
- Ahmad AK, Atzori S, Taylor-Robinson SD, et al. Spleen stiffness measurements using point shear wave elastography detects noncirrhotic portal hypertension in human immunodeficiency virus. *Medicine*. 2019;98:e17961.
- Kamaya A, Machtaler S, Safari Sanjani S, et al. New technologies in clinical ultrasound. *Semin Roentgenol*. 2013;48:214-223.
- Suh CH, Kim KW, Park SH, et al. Shear Wave Elastography as a Quantitative Biomarker of Clinically Significant Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol*. 2018;210:185-195.
- Song J, Huang J, Huang H, et al. Performance of spleen stiffness measurement in prediction of clinical significant portal hypertension: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42:216-226.
- Guo YL, Lu XL, Cheng Y, et al. Combination measurement of liver and spleen stiffness with portal vein width to evaluate risk of bleeding in esophageal and gastric varices patients. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016;24:56-61.
- Takuma Y, Morimoto Y, Takabatake H, et al. Measurement of Spleen Stiffness With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Predicts Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1782-1790.
- Kim HY, Jin EH, Kim W, et al. The Role of Spleen Stiffness in Determining the Severity and Bleeding Risk of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients. *Medicine*. 2015;94:e1031.
- Colecchia A, Colli A, Casazza G, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2014;60:1158-1164.

# HIV ile Enfekte Obez Bireylerde Bazal Metabolizma Hızının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Resting Metabolic Rate in HIV Infected Obese Individuals

© Dilek Yağcı Çağlayık<sup>1</sup>, © Serpil Çeçen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Antiretroviral tedavinin (ART) yaygınlaşması ile insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu tedavi edilebilen kronik bir hastalık halini almıştır. Kilo artışı ve obezite, ART kullanımı ile giderek daha sık izlenmektedir. Bu çalışmanın amacı tedavi altındaki HIV ile enfekte bireylerde obezite ile istirahat metabolizma hızı arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel çalışmada bir ay süresince ardışık olarak polikliniğe başvuran viral yükü tedavi ile baskı altında olan HIV ile enfekte bireylerin antropometrik ölçümleri yapıp istirahat metabolizma hızları ölçülerek HIV ile enfekte olmayan obez bireylerle karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya 25 HIV ile enfekte birey ve 38 HIV ile enfekte olmayan obez birey dahil edildi. Çalışmaya alınanların tamamı erkekti, yaş ortalamaları sırasıyla 41,4 ve 42,9 idi. HIV ile enfekte obez bireylerde metabolizma hızı, HIV ile enfekte olmayan obez bireylerden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda HIV ile enfekte obez bireyler ile HIV ile enfekte olmayan obez bireyler arasında metabolizma hızında anlamlı farklılık saptanmıştır. ART ile HIV virüsü replikasyonu kontrol altında tutulan HIV ile enfekte obez bireylerde metabolizma hızındaki düşüş, olası ART etkisini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** HIV, obezite, metabolizma hızı

### Abstract

**Objectives:** Human immunodeficiency virus (HIV) infection has become a treatable chronic disease with the common usage of antiretroviral treatment (ART). Weight gain and obesity is observed more frequently with ART usage. Aim of this study was to reveal the association of obesity and resting metabolic rate in HIV infected individuals who are under treatment.

**Materials and Methods:** In this cross-sectional study, HIV infected individuals' whom viral loads were suppressed with treatment and attending to outpatients clinic in a one month period anthropometric measurements were performed, resting metabolic rates were measured and compared with obese individuals who are not infected with HIV.

**Results:** In this study 25 HIV infected individuals and 38 obese individuals who are not infected with HIV were included, all of them were male. Mean age was 41.4 and 42.9 years, respectively. The metabolic rate in obese individuals infected with HIV was found to be lower than the obese individuals not infected with HIV.

**Conclusion:** In our study significant difference was detected in metabolic rates among HIV infected obese individuals and obese individuals not infected with HIV. Decrease in metabolic rate of HIV infected obese individuals whom viral replication is suppressed with ART, can suggest the probable effect of ART.

**Key Words:** HIV, obesity, metabolic rate

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dilek Yağcı Çağlayık, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 535 978 60 79 E-posta: dilekyagcicaglayik@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3473-8073

Geliş Tarihi/Received: 22.11.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 16.12.2023



## Giriş

Günlük enerji tüketimini oluşturan faktörlerden en önemlisi istirahat metabolizma hızı olup diğer faktörler, yiyeceklerin termik etkisi ve fiziksel aktivitedir (1). İstirahat metabolizma hızının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), yağ ağırlığı ve yağsız ağırlık gibi antropometrik ölçümlerden etkilendiği bilinmektedir (2). Obezitede istirahat metabolizma hızının önemli olduğu, enerji tüketimi arttıkça enerji alımı ihtiyacının da artarak kişinin fazla kalori alımına yöneldiği düşünülmektedir (3). Obeziteye sebep olan durumun istirahat metabolizma hızının artması mı yoksa obezitede artan antropometrik parametreler nedeniyle mi metabolizma hızında artış olduğu sorularının cevabını bulmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Obeziteye sekonder metabolik hız artmakta ise bu durumun obeziteye karşı kişiyi koruyan adaptif bir düzenleme olabileceği fikri de tartışılmaktadır. Obezitenin kronik enflamatuvar bir süreç olduğuna dair kanıtlar da bilinmektedir (4).

Günümüzde antiretroviral tedavi (ART) sayesinde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte bireylerin yaşam sürelerinde artış söz konusu olup bu durum kilo artışı ve obeziteyi de beraberinde getirmiştir (5). HIV ile enfekte bireylerde yapılan çalışmalarda beyin omurilik sıvısında Nöropeptid-Y (NPY) seviyesinin yükseldiği gösterilmiş olup, NPY arkuat nükleusta Agouti-related peptid nöronları aracılığı ile melanokortin sistemini inhibe ederek yiyecek alımını artırıp enerji harcanmasını azaltmaktadır (6,7). HIV ile enfekte bireylerde enerji tüketimi ile ilgili yapılan çalışmalarda tam bir fikir birliğine ulaşılamadığı görülmektedir. Melanokortin sistemini etkileyen ART'nin kilo alımına neden olduğu hipotezi öne sürülmekle birlikte genel düşünce HIV ile enfekte bireylerin kilo almasının altında yatan mekanizmanın genel popülasyonda olduğu gibi multifaktöriyel nedenlerle olabileceği yönündedir (8).

Bu bilgilerin ışığında HIV ile enfekte bireylerde metabolik değişiklikleri açıklayacak farklı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. HIV ile enfekte bireylerin metabolizma hızlarında nasıl değişiklikler olmakta ve bunu obez bireylerdeki metabolizma hızı ile karşılaştırdığımızda fark olup olmadığını ortaya koymaya amaçlayarak bu çalışmayı planladık.

## Gereç ve Yöntem

Polikliniğe ardışık başvuran ve ART altında olan, viral yükleri baskılanmış HIV ile enfekte bireyler (n=25), antropometrik ölçümler ve metabolizma hızı ölçümü için spor fizyolojisi polikliniğine bilgilendirilip onayları alınarak yönlendirildi. Spor fizyolojisi polikliniğine obezite nedeniyle başvuran HIV ile enfekte olmadığı bilinen obez bireyler (n=38) de çalışmaya dahil edildi. Çıplak ayakla boy uzunlukları ölçülen (Seca, 220, Germany) hastaların bioimpedans cihazında (Tanita-BC418)

yağ analizi yapılarak kilo, VKİ, yağ yüzdesi, yağ ağırlığı ve yağsız ağırlıkları tespit edildi. Daha sonra Fitmate cihazı kullanılarak bazal metabolizma ölçümü yapıldı. Bazal metabolizma hızlarını ölçmek için kalorimetrik ölçüm yöntemi kullanıldı. Ölçüm sırasında yanlış bir sonuç elde etmemek için besinlerin termojenik enerjisi de düşünülerek besin alımını en az 12 saat öncesinden kesmeleri gerektiği hatırlatıldı. Hastaların testlerden en az 2 saat önce alkol ve nikotin, 4 saat önce kafein tüketmemiş, orta düzeyde fiziksel aktivitede bulunmamış olmasına dikkat etmeleri, ağır fiziksel aktivitenin en erken 14 saat önce kesilmiş olması gerektiği hatırlatıldı. Ölçümler oda sıcaklığının 20-25 °C arasında olacağı fiziksel olarak uygun bir odada gerçekleştirildi. Hastaların ağız ve burun bölgesini kapatacak şekilde metabolizma ölçümü için özel olarak dizayn edilmiş yumuşak bir maske yerleştirildi ve 15 dakika boyunca her soluk havasında VO<sub>2</sub> ve VE (ekspirasyon volümü) düzeyleri ölçüldü. Ölçümün ilk 5 dakikası hastanın stabilizasyon süresi olduğu için son 10 dakikalık ölçümlerin ortalaması cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı ve Weir eşitliği [istirahat metabolizma hızı (RMR)=(3,9 (VO<sub>2</sub>)+1,1(VCO<sub>2</sub>)) 1,44] kullanılarak istirahat metabolizma hızı hesaplandı (9).

Bu çalışma için etik kurul onayı, Marmara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 09-2018-357 karar numarası ile alınmış olup, gönüllüler yazılı olarak bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Sürekli veriler için ortalama ve standart sapma tanımlayıcı değer olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda "Bağımsız Örneklem t-testi" kullanıldı. Sonuçlar, p-değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

HIV ile enfekte grupta yaş ortalaması 41 iken, HIV ile enfekte olmayan grupta 50 idi. Kilo, VKİ, yağ yüzdesi, yağ ağırlığı, yağsız ağırlık, RMR, %RMR açısından obez grup ile HIV ile enfekte grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p<0,001) (Tablo 1). HIV ile enfekte obez bireyler ile HIV ile enfekte olmayan obez bireyler arasında RMR (p=0,008) ve %RMR (p=0,009) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi (Tablo 2). HIV ile enfekte obez grup, HIV ile enfekte olmayan obez gruba göre anlamlı şekilde daha düşük istirahat metabolizma hızına sahipti.

HIV ile enfekte obez olan ve olmayan bireyler arasında kilo (p<0,001) ve VKİ (p<0,001) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen, RMR (p=0,291) ve %RMR (p=0,755) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (Tablo 3).



**Tablo 1: Antropometrik ve RMR ölçüm değerlerinin karşılaştırılması**

	HIV ile enfekte grup (n=25)		Obez grup (n=38)		p-değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Yaş, yıl	41,4	12,5	42,9	11,4	0,311
Boy, cm	170,6	9,1	173,5	9,0	0,113
Vücut ağırlığı, kg	77,6	14,7	106,3	18,6	<0,001
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	26,7	5,0	35,1	4,4	<0,001
Yağ %	23,2	9,1	32,5	5,4	<0,001
Yağ kütlesi	18,6	9,6	34,7	8,5	<0,001
Yağsız kütle	59,0	9,8	71,6	13,1	<0,001
RMR	1341,4	271,8	1979,3	406,7	<0,001
% RMR	80,5	15,8	95,2	9,9	<0,001

RMR: İstirahat metabolizma hızı, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 2: Obez bireylerin HIV ile enfekte olup olmamasına karşılaştırması**

	HIV ile enfekte obez grup (n=13)		HIV ile enfekte olmayan obez grup (n=14)		p-değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Vücut ağırlığı, kg	86,5	13,9	89,7	12,8	0,541
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	30,4	4,2	31,2	2,7	0,561
RMR	1381,2	259,3	1673,4	265,1	0,008
% RMR	79,2	15,1	92,6	8,9	0,009

RMR: İstirahat metabolizma hızı, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

**Tablo 3: HIV ile enfekte bireylerde obez olup olmamaya göre karşılaştırma**

	HIV ile enfekte obez olmayan grup (n=11)		HIV ile enfekte obez grup (n=13)		p-değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Vücut ağırlığı, kg	66,6	7,1	86,5	13,9	<0,001
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	22,5	1,4	30,4	4,2	<0,001
RMR	1263,0	275,4	1381,2	259,3	0,291
% RMR	81,3	17,8	79,2	15,1	0,755

RMR: İstirahat metabolizma hızı, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

## Tartışma

Bu çalışmada, HIV ile enfekte bireylerin metabolizma hızı ölçüm değerlerinin HIV ile enfekte olmayan obez bireylere göre daha düşük olduğunu tespit ettik. HIV ile enfekte obez bireylerin metabolizma hızlarının HIV ile enfekte olmayan obez bireylere göre daha düşük olduğunu tespit ettik. Bir diğer bulgumuz, HIV enfekte olup obez olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında metabolizma hızı açısından bir farklılık olmadığını da tespit ettik.

Çalışmamızda HIV ile enfekte bireyler ve HIV ile enfekte olmayan obez bireyler arasında metabolizma hızı açısından belirgin farklılığın olduğunu saptadık. Bu iki grubun antropometrik ölçümlerinin HIV ile enfekte olmayan obez grupta anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Obez bireylerde

metabolizma hızının antropometrik ölçümlerden etkilendiği daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (10-13). Bu çalışmada mevcut literatüre katkı olarak HIV ile enfekte bireyleri obez bireylerle karşılaştırdık ve obez bireylerin metabolizma hızlarının daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Obezitenin enflamatuvar bir süreç olduğu ve yağ dokusunun artması ile birlikte enflamatuvar belirteçlerin arttığı bilinmekte olup (14), bu artışın metabolizma hızı artışını tetiklediği düşünülmektedir ve bu konuda yapılan çalışmaların çok sınırlı olduğu görülmektedir. Doğrudan obezite ve HIV ile enfekte bireylere ait veriler sınırlı olmakla birlikte literatürde çeşitli enflamatuvar hastalıklarla metabolizma hızı arasında ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Koronavirüs hastalığı-2019 (15), hidradenitis süpürativa (16), sepsis (17), astım (18) tanılı hastalarda enflamasyon cevabından dolayı metabolizma hızının arttığı gösterilmiş olup, enflamatuvar

süreçlerin metabolizma hızını etkilediği ortaya konmuştur. Günlük harcanan enerjinin %15 kadarını immünolojik fonksiyonların oluşturduğu bilinmekte olup (19) enflamatuvar süreçlerdeki artışın enerji tüketimini de artırdığı düşünülmektedir.

HIV ile enfekte bireylerin ART ile yaşam sürelerinin uzaması sonucunda ART öncesi dönemlerde beklenen fırsatçı enfeksiyon ve kanserlerden farklı olarak erken yaşlanma, erken kalp krizi ve serebrovasküler olaylar gibi klinik durumların ortaya çıktığı görülmektedir. En önemli bulgulardan biri bu bireylerin kilo artışlarının saptanmasıdır (20). Kilo artışı ile birlikte diyabet, hipertansiyon gibi komorbiditelerin de arttığı görülmekte ve bu durum HIV ile enfekte bireylerin sağlık yönetimlerinin artık daha kapsamlı ele alınmasına neden olmaktadır (5). Kilo artışı mekanizmasını ART ile açıklamaya yönelik sınırlı verilerin olduğu görülmektedir. Bu noktada metabolizma hızı ile ilgili değişimleri anlamının önemi ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda ART'nin metabolizma hızı üzerine etkisinin olmadığı (21), metabolizma hızını yükselttiği (22), ART alan ve almayan gruplar arasında metabolizma hızı açısından bir farklılığın olmadığı (23), ART tedavisi ile metabolizma hızında azalma olduğu (24) gibi birbirini tutmayan çok farklı literatür bilgilerine rastlanmaktadır.

Bu çalışmada ART alan HIV ile enfekte obez bireyler, ART alan HIV ile enfekte obez olmayan bireylerle karşılaştırılmıştır. ART alan obez grup ve obez olmayan grupta metabolizma hızı açısından anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Bu durumda HIV enfeksiyonunun kendisi ve ART tedavisi metabolizma hızını doğrudan etkiliyor gibi görünmektedir. Literatür bilgileri çok sınırlı olmakla birlikte ART almamış HIV enfekte kadınlarda yapılan çalışmada metabolizma hızının yükseldiğinin gösterilmesi ve bu yüksekliğin HIV enfeksiyonunun kendisinin enflamasyon ve immün aktivasyona bağlı olarak metabolizma hızını artırdığı sonucuna varılmış olması (25) HIV enfeksiyonun metabolizma hızını yükseltebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada HIV ile enfekte ART alan obez ve obez olmayan bireylerin metabolizma hızları arasında bir farklılığın olmaması ART'nin metabolizma hızı üzerinde etkisinin olduğu literatür bilgisini destekler niteliktedir.

Bu çalışmada HIV ile enfekte ve obez olup ART alan bireylerin metabolizma hızlarını HIV enfekte olmayan obez bireylerle karşılaştırdık. İki grubu kilo ve VKİ parametreleri açısından eşitledik. HIV enfekte obez grup ve HIV enfekte olmayan obez grup arasında kilo ve VKİ açısından bir fark olmamasına rağmen metabolizma hızı açısından farklılığın tespit edilmesi sadece antropometrik ölçümler üzerinden metabolizma hızını değerlendirmenin yeterli olmadığını göstermektedir. Bu iki grup arasındaki en belirgin farklılık HIV ile enfekte grubun HIV virüsü ile enfekte, viral yükü baskılı ve ART tedavisi alıyor olmasıdır, bu da ART tedavisinin metabolizma hızını yavaşlattığını düşündürülebilir. HIV ile enfekte bireylerde obez olan ve olmayan grup arasında kilo ve VKİ açısından anlamlı fark olmasına rağmen

metabolizma hızı açısından anlamlı bir farkın olmadığı tespit de ART tedavisinin metabolizma hızını etkilediğini düşündürülen diğer önemli bir bulgu olarak görünmektedir.

## Sonuç

HIV enfeksiyonun ART ile tedavi edilebilirliğinin artmasıyla birlikte, HIV ile enfekte bireylerde kronik komplikasyonlarla karşılaşılması ve önemli bir bulgu olarak da obezitenin gelişmesi bu konu ile ilgili ayrıntılı araştırmaların gerekli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ART'nin metabolizma hızı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile daha ayrıntılı ve moleküler seviyede çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için etik kurul onayı, Marmara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 09-2018-357 karar numarası ile alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Gönüllüler yazılı olarak bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.Y.Ç., S.Ç., Konsept: D.Y.Ç., S.Ç., Dizayn: D.Y.Ç., S.Ç., Veri Toplama veya İşleme: D.Y.Ç., S.Ç., Analiz veya Yorumlama: D.Y.Ç., S.Ç., Literatür Arama: D.Y.Ç., S.Ç., Yazan: D.Y.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı.

## Kaynaklar

1. de Oliveira BAP, Nicoletti CF, de Oliveira CC, et al. A new resting metabolic rate equation for women with class III obesity. *Nutrition*. 2018;49:1-6.
2. Lam YY, Ravussin E. Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. *Mol Metab*. 2016;5:1057-1071.
3. Frankenfield DC, Rowe WA, Smith JS, et al. Validation of several established equations for resting metabolic rate in obese and nonobese people. *J Am Diet Assoc*. 2003;103:1152-1159.
4. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320:C375-C391.
5. Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;17:138-150.
6. Malessa R, Heimbach M, Brockmeyer NH, et al. Increased neuropeptide Y-like immunoreactivity in cerebrospinal fluid and plasma of human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to HIV encephalopathy. *J Neurol Sci*. 1996;136:154-158.
7. Girardet C, Marks DL, Butler AA. Melanocortin-3 Receptors Expressed on Agouti-Related Peptide Neurons Inhibit Feeding Behavior in Female Mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26:1849-1855.
8. Domingo P, Villarroya F, Giral M, et al. Potential role of the melanocortin signaling system interference in the excess weight gain associated to some antiretroviral drugs in people living with HIV. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44:1970-1973.

9. Weir B. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 1949;109:1-9.
10. Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:941-948.
11. Weinsier RL, Hunter GR, Zuckerman PA et al. Energy expenditure and free-living physical activity in black and white women: comparison before and after weight loss. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1138-1146.
12. Yu WW, Lee S, Arslanian S, et al. Effects of Exercise on Resting Metabolic Rate in Adolescents with Overweight and Obesity. *Child Obes.* 2021;17:249-256.
13. Huang KC, Kormas N, Steinbeck K, et al. Resting metabolic rate in severely obese diabetic and nondiabetic subjects. *Obes Res.* 2004;12:840-845.
14. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320:C375-C391.
15. Baranova A, Song Y, Cao H, et al. Causal Associations Between Basal Metabolic Rate and COVID-19. *Diabetes.* 2023;72:149-154.
16. Miller IM, Rytgaard H, Mogensen UB, et al. Body composition and basal metabolic rate in Hidradenitis Suppurativa: a Danish population-based and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:980-988.
17. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, et al. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med.* 1993;21:1012-1019.
18. Mey JT, Matuska B, Peterson L, et al. Resting Energy Expenditure Is Elevated in Asthma. *Nutrients.* 2021;13:1065.
19. Buttgerit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol Today.* 2000;21:192-199.
20. Buzón-Martín L. Weight gain in HIV-infected individuals using distinct antiretroviral drugs. *AIDS Rev.* 2020;22:158-167.
21. Shevitz AH, Knox TA, Spiegelman D, et al. Elevated resting energy expenditure among HIV-seropositive persons receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999;13:1351-1357.
22. Batterham MJ, Morgan-Jones J, Greenop P, et al. Calculating energy requirements for men with HIV/AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:209-217.
23. Osuna-Padilla IA, Aguilar-Vargas A, Villazón-De la Rosa A, et al. Accuracy of Predictive Equations for Energy Expenditure in Mexicans Living With HIV/AIDS With and Without Antiretroviral Therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42:380-386.
24. Pernerstorfer-Schoen H, Schindler K, Parschalk B, et al. Beneficial effects of protease inhibitors on body composition and energy expenditure: a comparison between HIV-infected and AIDS patients. *AIDS.* 1999;13:2389-2396.
25. Mittelsteadt AL, Hileman CO, Harris SR, et al. Effects of HIV and antiretroviral therapy on resting energy expenditure in adult HIV-infected women—a matched, prospective, cross-sectional study. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113:1037-1043.

# Comparison of Prevalence of Fibromyalgia in Axial Spondyloarthritis Patients According to ACR 1990 FM, ACR 2010 FM, AAPT 2018 FM Criteria and the Effect of Concomitant Fibromyalgia on Disease Activity, Quality of Life, Functionality and Enthesopathy

Aksiyel Spondiloartropatide Fibromiyalji Prevalansının ACR 1990 FM, ACR 2010 FM, AAPT 2018 FM Kriterlerine Göre Karşılaştırılması ve Eşlik Eden Fibromiyaljinin Hastalık Aktivitesi, Yaşam Kalitesi, Fonsiyonalite ve Entezopatiye Etkisi

© Nuray Gülgönül<sup>1</sup>, © Bilge Kesikburun<sup>2</sup>, © Ebru Umay<sup>1</sup>, © Fatma Hülya Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Türkiye, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara City Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Türkiye

## Abstract

**Objectives:** The aim of the study is to identify and compare prevalence of fibromyalgia (FM) in axial spondyloarthritis (axSpA) patients according to American College of Rheumatology (ACR) 1990 FM, ACR 2010 FM classification and diagnosis and (ACTION - American Pain Society Pain Taxonomy) AAPT 2018 FM diagnosis criteria. The second aim of study is to investigate the effect of FM on axSpA disease activity, quality of life, functionality and enthesopathy.

**Materials and Methods:** The present study was single-center cross-sectional analysis conducted on 86 axSpA (61 nr-axSpA, 25 AS) patients according to the (Assessment in Spondyloarthritis International Society) ASAS criteria. Demographic characteristics, disease duration, HLA B27 positivity, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Bath AS Disease Activity Index (BASDAI), Bath AS Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Maastricht AS (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), AS Disease Activity Score-CRP (ASDAS-CRP), AS Disease Activity Score Sedimentation (ASDAS-ESR), Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) are measured. 1990 ACR and 2010 ACR FM classification, diagnosis criteria and AAPT 2018 FM diagnosis criteria were applied to all patients.

**Results:** Seven (8.1%), 36 (41.9%), 33 (38.4%) of the patients were FM according to the 1990 ACR FM, 2010 ACR FM criteria and 2018 AAPT 2018 FM criteria, respectively. 1990 ACR FM criteria was correlated with BASFI ( $r=0.375$ ,  $p=0.001$ ), BASDAI ( $r=0.250$ ,  $p=0.020$ ), MASES ( $r=0.228$ ,  $p=0.035$ ), ASQoL ( $r=0.264$ ,  $p=0.014$ ) and FIQ ( $r=0.321$ ,  $p=0.003$ ). 2010 ACR FM criteria was correlated with BASFI, BASMI, BASDAI, ASDAS-ESR, ASDAS-CRP, MASES, ASQoL and FIQ ( $r$  between: 0.267 and 0.666,  $p$  between: 0.001-0.013). AAPT 2018 FM criteria was correlated with BASDAI ( $r=0.282$ ,  $p=0.008$ ) and FIQ ( $r=0.263$ ,  $p=0.014$ ).

**Conclusions:** The presence of FM negatively affects the quality of life, disease activity and functionality in axSpA patients. AAPT 2018 FM criteria practically may be used to define FM in daily practice. Concomitant FM in axSpA patients might be taken into consideration for the management of treatment.

**Key Words:** Fibromyalgia, axial spondyloarthropathy, ankylosing spondylitis, quality of life, disease activity

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nuray Gülgönül, University of Health Sciences Türkiye, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Physical Medicine and Rehabilitation, Ankara, Türkiye

Phone: +90 530 884 66 51 E-mail: nuray\_gulgonul@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6089-8439

Received/Geliş Tarihi: 28.11.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 19.03.2024



## Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, 1990 American College of Rheumatology (ACR) FM, 2010 ACR FM ve AAPT 2018 FM kriterlerine göre FM prevalansını hesaplamak ve karşılaştırmaktır. İkinci amacı ise axSpA'ya eşlik eden fibromiyaljinin hastalık aktivitesine, yaşam kalitesine, fonksiyonlile ve entezopatiye etkisini ortaya çıkarmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma tek merkezli kesitsel çalışmadır. ASAS kriterlerine göre axSpA tanısı almış 86 (61 nr-axSpA, 25 AS) hasta ile gerçekleştirilmiştir. Demografik karakterleri, hastalık süresi, HLA B27 pozitifliği, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), BASDAI, BASFI, BASMI, MASES, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR, ASQoL ve FIQ ölçülmüştür. Hastalara 1990 ACR FM, 2010 ACR FM ve AAPT 2018 FM kriterlerine FM prevalansı hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Hastaların 1990 ACR ,2010 ACR FM ve AAPT 2018 FM kriterlerine göre FM prevalansı sırasıyla 7 (%8,1), 36 (%41,9), 33 (%38,4) olarak bulunmuştur. 1990 ACR FM kriteri BASFI ( $r=0,375$ ,  $p=0,001$ ), BASDAI ( $r=0,250$ ,  $p=0,020$ ), MASES ( $r=0,228$ ,  $p=0,035$ ), ASQoL ( $r=0,264$ ,  $p=0,014$ ) ve FIQ ( $r=0,321$ ,  $p=0,003$ ) ile koreledir. 2010 ACR FM kriteri BASFI, BASMI, BASDAI, ASDAS-ESR, ASDAS-CRP, MASES, ASQoL ve FIQ ile koreledir. ( $r=0,267-0,666$ ,  $p=0,001-0,013$ ). AAPT 2018 FM kriteri ise BASDAI ( $r=0,282$ ,  $p=0,008$ ) ve FIQ ( $r=0,263$ ,  $p=0,014$ ) ile koreledir.

**Sonuç:** axSpA hastalarda, FM varlığı yaşam kalitesini, hastalık aktivitesini ve fonksiyonlileyi olumsuz olarak etkiler. AAPT 2018 FM kriterleri, günlük pratikte FM tanısını koymak için kullanılabilir. axSpA'ya eşlik eden fibromiyalji, hastalığın tedavisinin yönetilmesinde dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, aksiyel spondiloartropati, ankilozan spondilit, yaşam kalitesi, hastalık aktivitesi

## Introduction

Spondyloarthropathy defines a group of interrelated disease, which have common clinical, radiographic and genetic features. They are associated with HLA B27 positive (1). Spondyloarthropathies are categorized as axial (axSpA) and peripheral (pSpA) depending on dominant location of involvement, according to ASAS classification criteria. ASAS criteria allow early diagnose of axSpA by non-radiographic MRI examination besides conventional radiography (2).

pSpA varies between 0.2% and 1.6% depending on geographical and racial factors and classification criteria (3). High disease activity, functional disability and structural damage results in impaired quality of life in axSpA patients (4).

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome characterized by widespread pain, unrefreshing sleep, fatigue, morning stiffness and cognitive dysfunction. The etiology of FM is still unclear; but central sensitization is considered the most important mechanism (5). Prevalence of FM varies between 0.2% and 0.6% depending on geographical region, gender and age (6). FM occurs within 3.6% of women population in Turkey (7). FM is an important disability reason and causes impaired quality of life (8). FM is more frequent in rheumatic diseases, could be related to the disease activity and poor quality of life (9,10). In addition, FM and axSpA share similar symptoms such as pain, fatigue, and morning stiffness, which causes difficulties in diagnosis.

The relationship between axSpA and FM is well known issue. Studies representing prevalence of FM in axSpA was showed that estimated prevalence is range from 4.1% to 44.4% in the literature review (11-17). Over a long period, several diagnostic and classification criteria have been developed.

However, researchers need more useful and practical criteria to diagnose for FM.

The Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks (ACTION) and American Pain Society (APS) started the ACTION- APS Pain Taxonomy (AAPT) to create new alternative diagnostic criteria for chronic pain disorders. AAPT FM Working Group focused to make practical diagnostic criteria and to catch the cardinal symptoms such as widespread pain, sleep, and fatigue (18).

The aim of the study was to identify and compare prevalence of FM in axSpA patients according to ACR 1990 FM, ACR 2010 FM classification and diagnosis criteria and AAPT 2018 FM diagnosis criteria (19,20). The second aim of the study was to investigate the effects of FM on axSpA disease activity, quality of life and functionality. To the best of our knowledge, this is the first study to use APTT 2018 criteria to diagnose FM in the axSpA population.

## Materials and Methods

The present study was a single-center cross-sectional analysis conducted on 86 axSpA patients who were referred the Rheumatologic Diseases Outpatient Clinic of the Physical Medicine and Rehabilitation Department between August 2018 and September 2020. The inclusion criteria were a diagnosis of axSpA according to the ASAS criteria and age  $\geq 18$  years. Individuals who had another inflammatory rheumatic disease, progressive or non-progressive neurological disease, history of trauma, back surgery or malignancy, psychiatric and mood illness such as anxiety and depression were excluded in this study.

Prior to the evaluation, all participants provided written informed consent. The study adhered to the guidelines of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the University of Health Sciences Türkiye, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Ethics Committee (decision no: 100/04, date: 14.12.2020).

### Demographic Characteristics

Demographic characteristics of the patients including age, gender, education duration, body mass index and presence of additional comorbidity as well as disease duration (years), HLA B27 positivity were recorded.

### Clinical Disease Characteristics

Disease duration, HLA B27 positivity, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) of patients were recorded. In addition, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) for disease activity and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) for functional limitation as well as Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) were performed to define clinically significant changes in spinal mobility (21,22). The scores of scales were evaluated between 0-10. Low scores on all three scales indicated good condition.

The disease activity was also evaluated with The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) ESR and ASDAS-CRP (23). They include clinic parameters such as back pain, morning stiffness, patient global assessment and peripheral pain/swelling and laboratory data including ESR and CRP.

Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES) were used for enthesitis status. It is scored between 0 and 13 points. The quality of life was measured with Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) (24). It was assessed AS patient's life expectancies and the impact of disease on these expectancies with 18-item (range 0-18). 1990 and 2010 ACR, and AAPT 2018 FM diagnosis criteria as well as Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) were performed to all patients. 1990 ACR criteria for the classification of FM are 1) widespread pain in combination with 2) tenderness at 11 or more of the 18 specific tender point sites. No exclusions are made for the presence of concomitant radiographic or laboratory abnormalities.

2010 ACR diagnostic criteria for FM if the following 3 conditions are met: 1) Widespread pain index (WPI) 7 and symptom severity (SS) scale score 5 or WPI 3-6 and SS scale score 9. 2) Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months and 3) The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain. AAPT 2018 FM include 3 items: 1) Multi side pain (MSP) defined as 6 or more pain sites from a total of 9 possible sites, 2) Moderate to severe sleep problems or fatigue and 3) MSP plus fatigue or sleep problems

must have been present for at least 3 months. FIQ is a 10-item questionnaire to assess the health status of patients with FM. Total score ranges from 0-100. Higher score indicates a great impact of FM on the individuals. The validity of reliability of the Turkish version of the scale have been established (25).

### Study Protocol

In all individuals, the presence of FM was determined according to the 1990 ACR, 2010 ACR and 2018 APTT FM Diagnostic criteria. Patients with and without FM were compared in terms of AS and FM scales results according to the three criteria. In addition, the AS and FM scale scores were correlated with the presence of FM in all three groups. Regression analysis was performed for significant correlations.

### Statistical Analysis

Data analyses were made using the Statistical Package for the Social Sciences 22.0 for Windows. The continuous variables were evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test as to whether they were different from a normal distribution. Descriptive statistics were shown as median (minimum-maximum) for continuous variables and frequencies and percentages (%) for nominal variables. The Mann-Whitney U test was performed to compare parameters of patient with and without FM. Spearman rho correlation analysis was used. Univariate regression analysis was applied for BASDAI and FIQ, which is common for all criteria. A p-value <0.05 was considered as statistically significant.

## Results

The median age of the patients included in the study was 49.00 (30.0-72.0) years, 45 (52.3%) were male and 41 (47.7%) were female. The median disease duration was 6.0 (1.0-42.0) years. Demographic and disease characteristics are presented in Table 1 and 2.

Table 1: Demographic characteristics of patients	
	n=86 median (min-max), n (%)
Age (years)	49.0 (30.0-72.0)
Gender	
Male	45 (52.3)
Female	41 (47.7)
Education duration	
Illiterate	6 (7.0)
5 years	22 (25.6)
8 years	23 (26.7)
11 years	21 (24.4)
≥11 years	14 (16.3)
BMI (%)	27.0 (20.4-37.8)
Additional comorbidities	
Hypertension	42 (48.8)
Diabetes mellitus	8 (9.2)
Hyperlipidemia	31 (36.0)

BMI: Body mass index, Min-max: Minimum-maximum

While the disease activity of patients (BASDAI), functional (BASFI) and metrology index (BASMI) were mild level (3.4 (0.0-8.4), 2.5 (0.0-8.2) and 3.2 (1.4-7.2), respectively. Disease activity according to the ASDAS-ESR and ASDAS-CRP was high disease activity levels 2.4 (1.1-4.3) and 2.5 (1.1-5.3), respectively.

Seven (8.1%), 36 (41.9%) and 33 (38.4%) of the patients were FM according to the 1990, 2010 and 2018 criteria, respectively. The median FIQ score was 42.0 (3.6-84.7).

	<b>n=86 median (min-max), n (%)</b>
Disease duration (years)	6.0 (1.0-42.0)
BASFI (0-10)	2.5 (0.0-8.2)
BASMI (0-10)	3.2 (1.4-7.2)
BASDAI (0-10)	3.4 (0.0-8.4)
ASDAS-ESR	2.4 (1.1-4.3)
ASDAS-CRP	2.5 (1.1-5.3)
MASES (0-13)	3.0 (0.0-10.0)
ASQoL (0-18)	7.0 (0.0-18.0)
ESR (mm/hr)	10.0 (2.0-32.0)
CRP (mg/L)	4.00 (3.0-55.0)
HLA B27 positivity	44 (51.2)
<b>Medication</b>	
NSAII	84 (97.7)
Salazopyrin	16 (18.6)
Anti-TNF	11 (12.8)

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP: C-reactive protein, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS-ESR: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - ESR, ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score -CRP, MASES: Maastrich, Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire, HLA: Human leukocyte antigen

Comparison of three groups according to the FM criteria are shown in Table 3. There are significant increase BASFI ( $p=0.003$ ), BASDAI ( $p=0.026$ ), ASQoL ( $p=0.025$ ) and FIQ ( $p=0.008$ ) scores according to the 1990 criteria, all parameters except disease duration according to the 2010 criteria and BASDAI ( $p=0.032$ ) and FIQ ( $p=0.029$ ) scores according to the 2018 criteria.

Correlation between FM criteria and clinical disease parameters are presented in Table 4.

1990 criteria were correlated with BASFI ( $r=0.375$ ,  $p=0.001$ ), BASDAI ( $r=0.250$ ,  $p=0.020$ ), MASES ( $r=0.228$ ,  $p=0.035$ ), ASQoL ( $r=0.264$ ,  $p=0.014$ ) and FIQ ( $r=0.321$ ,  $p=0.003$ ), 2010 criteria with all parameters ( $r$  between: 0.267 and 0.666,  $p$  between: 0.001-0.013), and 2018 criteria with BASDAI ( $r=0.282$ ,  $p=0.008$ ) and FIQ ( $r=0.263$ ,  $p=0.014$ ).

Univariate regression analysis was performed for the BASDAI and FIQ parameters correlated for all criteria (Table 5). For all three criteria, the presence of FM was an effective factor on BASDAI score.

## Discussion

In the present study, prevalence of FM has been determined according to ACR 1990 classification, ACR 2010 diagnosis and classification and APTT 2018 diagnosis criteria and found 8.1%, 41.9% and 38.4% in the axSpA patients, respectively. It has been observed that concomitant FM in axSpA affects disease activity, quality of life, functionality and enthesopathy scores (26).

FM prevalence in axSpA varies considerably range from 4.1% to 44.4% in the literature (11,14). The discrepancy of FM prevalence in rheumatic disease may be related with using different classification criteria, ethnical variation and study population. Zhao et al. (9) has found 14% FM prevalence in inflammatory arthritis in their meta-analysis study when Jones

**Table 3: Comparison of 3 Groups according to the FM criteria**

	1990 FM criteria, median (min-max)			2010 FM criteria, median (min-max)			2018 FM criteria, median (min-max)		
	F+ n=7	F- n=79	p	F+ n=36	F- n=50	p	F+ n=33	F- n=53	p
Disease duration (years)	6.0 (1.0-7.0)	6.0 (1.0-42.0)	0.932	6.0 (1.0-42.0)	7.5 (1.0-35.0)	0.072	6.0 (2.0-42.0)	6.0 (1.0-35.0)	0.608
BASFI (0-10)	6.1 (3.2-8.2)	2.1 (0.0-7.1)	<b>0.003</b>	3.8 (1.1-8.2)	1.3 (0.0-7.1)	<b>0.001</b>	3.1 (0.0-7.4)	2.5 (0.0-8.2)	0.463
BASMI (0-10)	3.4 (2.8-5.0)	3.0 (1.4-7.6)	0.405	3.7 (1.6-6.2)	2.6 (1.4-7.6)	<b>0.004</b>	3.4 (2.2-6.2)	3.0 (1.4-7.6)	0.244
BASDAI (0-10)	5.4 (2.4-8.2)	3.0 (0.0-8.4)	<b>0.026</b>	5.0 (2.4-8.4)	2.1 (0.0-6.0)	<b>0.001</b>	4.6 (0.0-7.0)	3.0 (0.1-8.4)	<b>0.032</b>
ASDAS-ESR	2.6 (1.7-3.5)	2.4 (1.1-4.3)	0.159	2.8 (1.6-4.3)	1.7 (1.1-3.5)	<b>0.001</b>	2.6 (1.3-4.3)	2.2(1.1-4.1)	0.121
ASDAS-CRP	2.7 (1.5-3.7)	2.5 (1.1-5.3)	0.963	2.8 (1.5-5.3)	2.3 (1.1-3.9)	<b>0.001</b>	2.7 (1.1-5.3)	2.5 (1.1-4.4)	0.569
MASES (0-13)	5.0 (3.0-10.0)	3.0 (0.0-9.0)	0.058	5.0 (2.0-10.0)	2.0 (0.0-9.0)	<b>0.001</b>	3.0 (0.0-10.0)	3.0 (0.0-9.0)	0.499
ASQoL (0-18)	13.0 (6.0-18.0)	7.0 (0.0-17.0)	<b>0.025</b>	10.5 (5.0-18.0)	4.0 (0.0-17.0)	<b>0.001</b>	8.0 (0.0-18.0)	7.0 (0.0-17.0)	0.381
FIQ (0-100)	84.12 (49.0-84.7)	41.19 (3.6-76.6)	<b>0.008</b>	58.65(31.5-84.7)	37.2(3.6-73.8)	<b>0.001</b>	56.8 (3.6-84.7)	40.1 (6.6-78.3)	<b>0.029</b>

BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS-ESR: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - ESR, ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score -CRP, MASES: Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

**Table 4: Correlation between FM criteria and clinical disease parameters**

	1990 FM criteria r/p	2010 FM criteria r/p	2018 FM criteria r/p
Disease duration (years)	0.126/0.246	<b>0.267/0.013</b>	0.082/0.452
BASFI (0-10)	<b>0.375/0.001</b>	<b>0.582/0.001</b>	0.090/0.411
BASMI (0-10)	0.112/0.307	<b>0.394/0.001</b>	0.182/0.094
BASDAI (0-10)	<b>0.250/0.020</b>	<b>0.666/0.001</b>	<b>0.282/0.008</b>
ASDAS-ESR	0.167/0.133	<b>0.532/0.001</b>	0.176/0.113
ASDAS-CRP	0.021/0.850	<b>0.483/0.001</b>	0.041/0.714
MASES (0-13)	<b>0.228/0.035</b>	<b>0.442/0.001</b>	0.069/0.525
ASQoL (0-18)	<b>0.264/0.014</b>	<b>0.565/0.001</b>	0.088/0.418
FIQ (0-100)	<b>0.321/0.003</b>	<b>0.593/0.001</b>	<b>0.263/0.014</b>

r: correlation coefficient, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS-ESR: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ESR, ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score –CRP, MASES: Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, ASQoL: Ankylosing Spondylitis Quality of Life, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire, ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate, CRP: C-reactive protein

**Table 5: Univariate regression analysis for BASDAI and FIQ**

	B	SE	95%CI (lower-upper) for B	p
<b>1990 criteria</b>				
BASDAI	1.51	0.348	0.824-2.208	<b>0.011</b>
FIQ	0.066	0.035	0.003-0.136	<b>0.027</b>
<b>2010 criteria</b>				
BASDAI	1.34	0.348	0.647-2.032	<b>0.001</b>
FIQ	0.136	0.041	0.066-0.205	<b>0.001</b>
<b>2018 criteria</b>				
BASDAI	0.590	0.203	0.187-0.993	<b>0.001</b>
FIQ	0.016	0.020	0.014-0.057	<b>0.008</b>

B: Regression coefficients (B), CI: coefficient interval, SE: Standard error, p= p-values of multivariate linear regression analysis.  
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

et al. (11) has used Scotland Registry for AS (SIRAS) in another meta-analysis study and calculated FM prevalence 16.4% in axSpA patients. Baraliakos et al. (13) applied ACR 2010 and ACR 1990 FM criteria in the same patient group and they obtained a higher rate of FM prevalence as 24% in ACR 2010 criteria in comparison to 13.5% in ACR 1990 FM. The studies showed that the FM prevalence using ACR 1990 is smaller compared to ACR 2010. It can be related with lower sensitivity and higher specificity of ACR 1990 FM criteria.

The prevalence of FM also depends on socio-cultural and environmental factors. Sayın et al. (15) demonstrated the prevalence of FM using ACR 2010 as 33.9%, which has similar socio-cultural and environmental factors with the present study population. The results of present study were consistent with this study.

BASDAI is a self-reported questionnaire evaluating the patient's symptoms such as pain, fatigue, tenderness, stiffness, which shares with similar FM symptoms. Moreover, BASDAI doesn't reflect the inflammation level. Therefore, concomitant FM in axSpA affects the disease activity scores that lead to inappropriate biological agent and higher dose anti-

inflammatory therapy. In the present study, BASDAI and MASES scores were higher in axSpA patients with FM compared to axSpA patients without FM according 1990 and 2010 criteria (Table 3). These results were consistent with the study conducted by Wach et al. (16). In addition, Almodóvar et al. (17) had higher BASDAI and BASFI scores of those who met 1990 ACR FM criteria in 462 patients diagnosed with AS compared to those who were not diagnosed with FM. In another study, BASDAI, ASDAS-ESR and ASDAS-CRP values were found to be higher in AS patients with FM than in AS patients without FM (27).

The presence of FM in axSpA should be consider complicating clinical improvement in treatment. Moreover, clinicians may assess better the effectiveness of treatments and clinically meaningful improvement using ASDAS instead of BASDAI.

The present study was also determined the effect of concomitant FM on quality-of-life parameters in axSpA. FM is an important cause of disability and poor quality of life in young population. Our study confirms that concomitant FM negatively affected quality of life scores. Rencber et al. (12) found higher ASQoL scores in axSpA patients with FM compared to those without FM. In order to improve the quality of life in



axSpA patients, the presence of FM should be kept in mind in this population.

To the best knowledge, the present study is the first study using APTT 2018 criteria to diagnose FM in axSpA population. The study reported that the prevalence of FM is 38.4%. ACR 1990 FM classification and ACR 2010/2011 diagnosis and classification criteria are difficult and time consuming to apply in daily practice. ACR 1990 FM criteria may cause misinterpretation because the sensitive points in FM are similar to the enthesis points in axSpA. AAPT 2018 FM criteria is more practical to diagnose FM. It evaluates three basic symptoms of FM such as widespread pain, sleep disturbance and fatigue. AAPT 2018 FM diagnosis criteria also provides patients to localize the painful area on the scheme. However, Salaffi et al. (26) investigated the concordance of the set of diagnostic criteria (ACR 2011, ACR 2016 and APTT criteria) and demonstrated that ACR 2011 criteria are the most closely in consistent with the clinician's decision, while APTT criteria are the worst. Therefore, the future studies are required to evaluate validity and reliability of APTT criteria.

### Study Limitations

The effect of FM on drug use and unnecessary drug switch in axSpA was not evaluated and this was a limitation of this study. It would be valuable to include this issue in future studies.

### Conclusion

To conclude, coexistence of FM is frequent in axSpA population. The presence of FM negatively affects the quality of life, disease activity and functionality in axSpA patients. APTT criteria practically may provide to define FM in daily practice. Concomitant FM in axSpA patients might be take into consideration the management of treatment.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study protocol was approved by the University of Health Sciences Türkiye, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Ethics Committee (decision no: 100/04, date: 14.12.2020).

**Informed Consent:** Prior to the evaluation, all participants provided written informed consent.

### Authorship Contributions

Concept: N.G., B.K., E.U., F.H.Ş., Design: N.G., B.K., E.U., F.H.Ş., Data Collection and Processing: N.G., B.K., E.U., F.H.Ş., Analysis or Interpretation: N.G., B.K., E.U., F.H.Ş., Literature Search: N.G., B.K., E.U., F.H.Ş., Writing: N.G., B.K., E.U., F.H.Ş.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

### References

1. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:663-676, vii.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25-31.
3. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68:1320-1331.
4. López-Medina C, Garrido-Castro JL, Castro-Jiménez J, González-Navas C, Calvo-Gutiérrez J, et al. Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clin Rheumatol.* 2018;37:1581-1588.
5. Boomers CS. Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11:131-145.
6. Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57:356-363. English, Portuguese.
7. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005;34:140-144.
8. Verbunt JA, Pernot DH, Smeets RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:8.
9. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33:101423.
10. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int.* 2014;34:1275-1280.
11. Jones GT, Mallawaarachchi B, Shim J, Lock J, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2020;40:1581-1591.
12. Rençber N, Saglam G, Huner B, Kuru O. Presence of Fibromyalgia Syndrome and Its Relationship with Clinical Parameters in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Pain Physician.* 2019;22:E579-E585.
13. Baraliakos X, Regel A, Kiltz U, Menne HJ, Dybowski F, et al. Patients with fibromyalgia rarely fulfil classification criteria for axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:1541-1547.
14. Magrey MN, Thomas C, Khan MA. The American College of Rheumatology Fibromyalgia Criteria Are Useful in the Evaluation of Fibromyalgia Symptoms in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Cross-Sectional Study. *J Clin Rheumatol.* 2020 Jul 22. Epub ahead of print.
15. Sayın S, Yurdakul FG, Sivas F, Bodur H. Is fibromyalgia frequency increasing in axial spondyloarthritis? Association with fibromyalgia and biological therapies. *Rheumatol Int.* 2020;40:1835-1841.
16. Wach J, Letroublon MC, Coury F, Tebib JG. Fibromyalgia in Spondyloarthritis: Effect on Disease Activity Assessment in Clinical Practice. *J Rheumatol.* 2016;43:2056-2063.
17. Almodóvar R, Carmona L, Zarco P, Collantes E, González C, et al. Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:S33-39.
18. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, et al. AAPT Diagnosis Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019;20:611-628.
19. The ACR 1990 Criteria For The Classification of Fibromyalgia a: report of the multicenter criteria committee. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.

20. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Wolfe F, et al. *Arthritis Care Res.* 2010;62:600-610.
21. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005;25:280-284.
22. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clin Rheumatol.* 2005;24:123-128.
23. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D; Assessment of Spondylo; Arthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:18-24.
24. Duruöz M, Doward L, Turan Y, Cerrahoglu L, Yurtkuran M, Calis M, et al. Translation and validation of the Turkish version of the ankylosing spondylitis quality of life (ASQoL) Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2013;33:2717-2722.
25. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20:9-12.
26. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Atzeni F, Buskila D, et al. Diagnosis of fibromyalgia: comparison of the 2011/2016 ACR and AAPT criteria and validation of the modified Fibromyalgia Assessment Status. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:3042-3049.
27. Durmaz Y, İlhanlı İ. Comparison of ankylosing spondylitis patients with and without fibromyalgia syndrome according to the disease activation scores and response to treatment. *Turk J Phys Med Rehab.* 2021;67:509-517.

# COVID-19 Pandemisinin Türkiye'deki Fizyoterapistler Üzerine Etkisi: Nitel Bir Çalışma

## The Impact of the COVID-19 Pandemic on Physiotherapists in Türkiye: A Qualitative Study

© Kevser Gürsan, © Mustafa Kemal Doğan

Yozgat Bozok Üniversitesi Çekerek Fuat Oktay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yozgat, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemisinde fizyoterapistlerin mesleki, ekonomik ve sağlık yönünden etkilenimlerini derinlemesine incelemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada nitel araştırma yöntemlerinden fenomenolojik çalışma deseni kullanılmıştır. Çalışmanın örneklem grubunu, çalışmaya çevrimiçi katılabilen, Türkiye'nin farklı bölgelerinde pandemi döneminde aktif olarak çalışan, 23'ü kadın, 17'si erkek olmak üzere toplamda 40 gönüllü fizyoterapist oluşturmuştur. Çalışmada veri toplama aracı olarak sosyodemografik soru formu ve araştırmacılar tarafından oluşturulmuş "COVID-19 Pandemisinde Fizyoterapist Etkilenim Formu" kullanılmıştır.

**Bulgular:** Verilerin analizlenmesi yapılırken betimsel ve içerik analiz yöntemleri kullanılmıştır. Veriler, tema ve kategori yöntemi ile sınıflandırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, fizyoterapistlerin pandemi döneminde çalıştığı kurumlarda mesleki görev ve sorumluluklarının yerine getirilmesinde zorluklar yaşadığı, bulaş riskine maruz kaldıkları için sağlık yönünden olumsuz etkilendikleri ve özel sektörde çalışan fizyoterapistlerin ekonomik refah seviyesinde düşmeler yaşandığı bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışmadan elde edilen bulgular ve ilgili konulardaki literatür incelendiğinde fizyoterapistlerin benzer sorunlar yaşadığı bulunmuştur. Bu sorunlara, farklı çözüm önerileri sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, fizyoterapist, nitel araştırma

### Abstract

**Objectives:** In this study, it is aimed to examine in depth the occupational, economic and health effects of physiotherapists in the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic.

**Materials and Methods:** In the study, phenomenological study design, one of the qualitative research methods, was used. The sample group of the study consisted of 40 volunteer physiotherapists, 23 women and 17 men, who were able to participate in the study online and were actively working in different regions of Turkey during the pandemic period. In the study, a sociodemographic questionnaire form and the "Physiotherapist Influence Form in the COVID-19 Pandemic" created by the researchers were used as data collection tools.

**Results:** While analyzing the data, descriptive and content analysis methods were used. The data were classified by theme and category method. According to the findings, it was found that physiotherapists had difficulties in fulfilling their professional duties and responsibilities in the institutions where they worked during the pandemic period, they were adversely affected in terms of health because they were exposed to the risk of contamination, and physiotherapists working in the private sector experienced a decrease in their economic welfare.

**Conclusion:** When the findings obtained from the study and the literature on related subjects were examined, it was found that physiotherapists had similar problems. Different solutions have been proposed to these problems.

**Key Words:** COVID-19, physiotherapist, qualitative research

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kevser Gürsan, Yozgat Bozok Üniversitesi Çekerek Fuat Oktay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yozgat, Türkiye

E-posta: kevs.gursan@yobu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0304-9913

Geliş Tarihi/Received: 17.05.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 21.02.2024



## Giriş

Yeni tip koronavirüs, 2019 yılının Aralık ayında ilk kez Çin'in Wuhan şehrinde görülmesinin ardından tüm ülkelere yayılmıştır. Yeni tip koronavirüs, koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonu, insanların sağlığını olumsuz etkilediği tespit edilmiştir (1). Bu enfeksiyon, insanlarda ciddi solunum sıkıntılarına ve çeşitli hastalıklara neden olarak mortaliteyi artırmaktadır (2). COVID-19 enfeksiyonu, dünyada hızla yayılmasından dolayı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Mart 2020 tarihinde "COVID-19 Pandemisi" olarak ilan etmiştir (3). COVID-19 pandemisinin yarattığı pek çok olumsuz durumun başında bireylerin yaşadıkları sağlık problemleri gelmektedir. Bahsedilen sağlık problemlerinden dolayı bireylerin fiziksel, ruhsal ve sosyal durumları da derinden etkilenmiştir (4).

COVID-19 pandemisinin ilk ortaya çıkışından bu yana tüm dünyada yaklaşık 656 milyon doğrulanmış olgu ve 6,6 milyondan fazla ölüm gerçekleştiği DSÖ tarafından bildirilmiştir (5). Ülkemizde ise Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın Mart 2023 tarihli verilerine göre 17 milyonun üstünde olgu ve 102 binin üstünde de ölüm gerçekleşmiştir (6). Milyonlarla ifade edilen bu olguların tedavisinde sağlık çalışanlarına önemli görevler düşmektedir. Sağlık çalışanları, doğrudan veya dolaylı olarak enfekte hastalara maruz kaldıkları için COVID-19 pandemisinde, bulaş riski taşıyan en yüksek riskli gruplardandır (7). Böylesine bulaş yüksek riski taşıyan sağlık çalışanlarının ölüm sayısı DSÖ'ye göre, Ocak 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasındaki dönemde yaklaşık 115.500 sağlık personeli ve bakım elemanının COVID-19'dan dolayı öldüğü tahmin edilmiştir (8). Bahsedilen bu sayılar, pandeminin neden olduğu ağır ve travmatik kayıpların sağlık çalışanları üzerindeki ciddi sonuçlarındandır. Pandeminin ciddi sonuçlarından etkilenen sağlık çalışanlarından biri de fizyoterapistlerdir. Fizyoterapistler, pandemi mücadelesinde aktif bir şekilde sahada görev almışlardır (9). COVID-19 pandemisinin yoğun yaşandığı ilk dönemlerinde fizik tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri durdurulmuştur (10). Bu dönemde fizyoterapistler, fizik tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri yerine COVID-19'u doğrulanmış veya COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilen hastaların, hastaneye kabul edilmesinde ve semptomlarının yönetilmesinde görev almışlardır (11). Pandeminin ilerleyen dönemlerinde ise fizyoterapistler, COVID-19 tanısı konmuş hastaların enfekte süreçlerinde ve enfeksiyonun yarattığı bozuklukların, rehabilite edilmesinde önemli rol almışlardır (12).

Son zamanlarda artarak devam eden COVID-19 araştırmalarında COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu semptomların azaltılması, yok edilmesi ve/veya önlenmesi için fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetleri, hastalara şiddetli şekilde tavsiye edilmektedir (11). Rehabilitasyon hizmetleri, enfekte hastalığın yarattığı yetersizliklerin giderilmesini, enfekte olmuş hastaların fiziksel ve fonksiyonel yeteneklerinin

yeniden kazanmasını sağlayarak hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır.

COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçiren hastaların birçoğu yoğun bakım ünitesinde tedavi görmektedir. Yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılan uzun süreli akciğer ventilasyonu, sedasyon ve nöromusküler bloke edici ajanların kullanımı gibi yoğun tıbbi girişimler göz önüne alındığında hastaların kırılabilirlik geliştirme riski fazlalaşmaktadır (13). Söz konusu riskin önlenmesinde COVID-19 hastalarının kırılabilirliğini önlemek, kırılabilirliğin şiddetini sınırlamak ve hızlı fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak için COVID-19 enfeksiyonunun akut fazından sonra fizyoterapistler tarafından erken rehabilitasyona başlamak gereklidir (14,15). Bu enfeksiyonun erken dönemlerinde rehabilitasyon hizmetleri sağlanırken fizyoterapistler, bulaş olma riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Pandeminin getirdiği bu risklerden dolayı fizyoterapistlerin çalışma alanında karşılaştıkları durumların/ sorunların incelenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Literatürde pandeminin sağlık çalışanları üzerindeki etkilerini temel alınarak yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak literatürde spesifik olarak fizyoterapistleri ele alarak pandemi sürecinde karşılaştığı sorunları inceleyen ulusal nitelikte bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisinde fizyoterapistlerin mesleki, ekonomik ve sağlık yönünden etkilenimlerini derinlemesine incelemektir. Bu amaç çevresinde şekillenen aşağıda yer alan ana sorular ve sondaj soruları belirlenmiştir. Bunlar:

1. COVID-19 pandemi sürecinde mesleki performanslarınız nasıl etkilendi?
  - a) Etkilenim olumsuz yönde olduysa performansınızda ne tür değişiklikler oldu?
  - b) Etkilenim olumlu yönde olduysa performansınızda ne tür değişiklikler oldu?
  - c) Performansınızda değişiklik olmadıysa bunun sebebi nedir?
2. COVID-19 pandemi sürecinde hastaya yaklaşımlarınız nasıldı ve Fizik tedavi materyallerini kullanım şekillerinizde değişiklikler oldu mu?
  - a) Değişiklik olduysa ne türde bir etkilenim oldu?
  - b) Hastanız fizik tedavi seansına alınmadan önce hangi tür koruyucu önlemleri aldınız?
3. COVID-19 pandemi sürecinde bilinçlenmeyi nasıl sağladınız?
  - a) Kurumunuz tarafından eğitim verildiyse eğitimin içeriği neydi?

b) Kurumunuz eğitim verilmediyse bilinçlenmeyi hangi yolla sağladınız?

4. COVID-19 pandemi sürecinde sağlıklarınız nasıl etkilendi?

- Ruhsal sağlığınız nasıl etkilendi?
- Fiziksel (Bedensel) sağlığınız nasıl etkilendi?
- Sosyal durumunuz nasıl etkilendi?

5. COVID-19 pandemi sürecinde ekonomik etkilenimleriniz nasıl oldu?

- İyi yönde etkilendiyse bu etkilenimler nelerdir?
- Kötü yönde etkilendiyse bu etkilenimler nelerdir?
- Eğer sizi etkilemediyse bunun sebep/sebepleri nelerdir?

## Gereç ve Yöntem

COVID-19 pandemisinde fizyoterapistlerin mesleki, ekonomik ve sağlık yönünden etkilenimleri derinlemesine incelemek amaçlandığından nitel araştırma çeşitlerinden biri olan fenomenolojik çalışma deseni kullanılmıştır. Fenomenolojik çalışma deseni, araştırmacının derinlemesine incelemek istediği bir konu hakkında sınırlı zaman diliminde farklı veri toplama yöntemleri kullanılarak yapılan bir nitel çalışma desendir (17). Bu çalışmada da bir durum ve bu durumun etkileri detaylı incelenmesi planlandığından bu çalışma deseni seçilmiştir.

### Etik İzinler

COVID-19 çalışması kapsamında Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığına bağlı Bilimsel Araştırmalar Kurulundan 02/07/2020 tarihli 140616 sayılı başvuru ile gerekli yasal izinler alınmıştır. Aynı zamanda Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30/10/2020 tarihinde 243 sayılı yazılı ile araştırmanın etik onayı alınmıştır. Veriler 01/11/2020-01/05/2021 tarihleri arasında Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun şekilde toplanmıştır. Çalışmaya katılan gönüllü fizyoterapistlerden bilgilendirilmiş onam formuyla yazılı ve sözlü onam alınmıştır. Fizyoterapistlere çalışma hakkında gerekli bilgiler verilmiştir.

### Çalışma Grubu

Çalışma grubu, pandemi döneminde ulaşılabilen ve aktif çalışan 23'ü kadın 17'si erkek olmak üzere toplam 40 gönüllü fizyoterapistten oluşmuştur. Çalışma grubunda yer alan örneklem sayısı belirlenmesinde nicel araştırma yöntemlerinde kullanılan matematiksel örneklem büyüklüğü hesaplamaları kullanılmaz (18). Bu yüzden nitel çalışmalar da örneklem sayısı belirlenirken çalışmanın amaçlarını karşılayabilen ayrıntılı ve derinlemesine veri sunabilecek örneklemelerin belirlenmesi gereklidir. Çalışmanın amacına yönelik olarak veriler derinlemesine görüşme tekniği ile toplandığından 30 katılımcının örneklem büyüklüğünde yeterli olacağı ifade edilmiştir (19). Bundan dolayı çalışmanın örneklem büyüklüğüne karar verilirken bahsedilen referans değeri ve

örneklemere ulaşılabilme kriterleri temel alınarak 40 katılımcı olarak belirlenmiştir.

Pandemi koşulları ve fizyoterapistlere erişilebilirlik göz önünde bulundurularak seçkisiz olmayan örneklem yöntemlerinden amaçlı örneklem yöntemi kullanılmıştır. Amaçlı örneklem yöntemi kullanılırken çalışma grubundaki örneklem katılan katılımcıların maksimum çeşitliliği sağlanmalıdır (17). Buna istinaden Türkiye'nin çeşitli illerinde (Yozgat, Ankara, İstanbul, İzmir, Diyarbakır, Nevşehir, Konya, Sivas) ve farklı kurumlarında (özel eğitim ve rehabilitasyon, özel hastane, kamu hastanesi, şehir hastanesi, fizik tedavi dal merkezleri) çalışan fizyoterapistlerle çeşitlilik sağlanmıştır.

Çalışma grubunun dahil edilme ölçütleri olarak Türkiye'de ikamet etmesi, pandemi sürecinde aktif olarak hasta alması; dahil edilmeme ölçütleri olarak pandemi döneminde aktif olarak hasta almayan ve çalışmadan çıkmak isteyen fizyoterapistler şeklinde belirlenmiştir.

### Veri Toplama Araçları

Çalışmada iki adet veri toplama aracı kullanılmıştır. Bunlardan ilki sosyodemografik soru formu ve ikincisi de COVID-19 pandemisinde fizyoterapistlerin etkilenimini değerlendiren veri toplama formudur. Bu form ile COVID-19 pandemisinde fizyoterapistlerin etkilenimlerinin derinlemesine incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda "COVID-19 Pandemisinde Fizyoterapist Etkilenim Formu" yarı yapılandırılmış mülakat yöntemiyle veri toplama formu hazırlanmıştır. "COVID-19 Pandemisinde Fizyoterapist Etkilenim Formu" oluşturulurken araştırılmak istenen konu ve bu konuyu kapsayan alt başlıklar ile ilgili açık uçlu sorular hazırlanmıştır. Bu sorular oluşturulurken literatürde yer alan benzer çalışmalar (20-22), öngörülerek toplam 20 tane ana ve sondaj sorularının yer aldığı bir soru havuzu oluşturulmuştur. Nitel araştırma yöntemleri alanında deneyimli bir öğretim üyesi ve fizyoterapi alanında deneyimli bir öğretim elemanı tarafından soruların amacına ve kapsamına uygunluğunun incelenmesi istenmiştir. Uzmanların yedi sorunun yönlendirici olduğunu iletmesi üzerine bu sorular çıkartılmıştır. Uzman görüşü sonrası şekillenen soru formunun pilot uygulaması çalışma grubundaki katılımcılara benzer özellikteki üç fizyoterapist ile yarı yapılandırılmış görüşme tekniği kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmanın verileri internet ortamında Google Formlar aracılığıyla toplanmıştır. Bu toplama yönteminin seçilmesinin nedenleri arasında pandemi döneminin getirdiği sosyal izolasyonla birlikte çalışmalarda yaygın internet kullanımının artması, katılımcıların kendi durumlarını rahatça ve özgürce anlatabilecekleri ortamın olması ve soruları istedikleri zamanda cevaplayabilmeleri yer almaktadır. Sorular tüm gönüllülere aynı formatta ve zamanda yöneltilmiştir. Gönüllülerin soruları yanıtlaması ortalama 15-20 dakikalarını almaktadır.

1. Sosyodemografik Soru Formu: Çalışmaya katılan gönüllü fizyoterapistlerin sosyodemografik bilgilerini içeren bir form hazırlanmıştır. Bu formda fizyoterapistlerin yaşı, cinsiyeti, gelir düzeyi, eğitim düzeyi, sağlık durumları, medeni durumu, çalışma süresi, hangi sektörde çalıştığı, çalışma sıklığı gibi sorular yer almıştır.

2. COVID-19 Pandemisinde Fizyoterapist Etkilenim Formu: Beş ana başlık altında şekillenmiştir. Bu başlıkların altında yer alan toplam 13 sorudan oluşmaktadır. Fizyoterapistlerin COVID-19 pandemisinde sağlık durumları, mesleki performansları, hastaya yaklaşımları, ekonomik etkilenimlerini içeren sorular yer almaktadır.

### İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler betimsel ve içerik analiz yöntemiyle yapılmıştır. Betimsel analiz yöntemi ile katılımcıların demografik özellikleri analiz edilmiştir. İçerik analiz yöntemi ile katılımcıların verdikleri cevaplar özetlenerek belirli temalar ve kodlara ulaşılarak sınıflandırılmıştır (23). Bu kodlama ve sınıflandırma yöntemi ile parçadan bütüne ulaşılmak istenmiştir. Araştırmaya katılan 40 gönüllü fizyoterapistte COVID-19 pandemisinin etkilerini incelemek için yarı yapılandırılmış görüşme tekniğiyle sorular yöneltilmiştir. Sorulara verilen cevaplar "F1, F2, F3.... F40" şeklinde kodlanmıştır.

### Çalışmanın Geçerliliği ve Güvenilirliği

Araştırmada kullanılan veri toplama aracının oluşturulması sürecinde ilgili literatür incelenmiş ve sorular hazırlanırken uzman görüşüne başvurulmuştur. Böylece görüşme sorularının kapsam geçerliği sağlanmıştır. Veri toplama sürecinde toplanan verilerin gizliliğinin sağlanacağı ve herhangi bir kişi veya kurum ile paylaşılmayacağı katılımcılara beyan edilmiştir. Böylece katılımcıların samimi görüşlerine ulaşılması ve güvenilir verilerin toplanılması amaçlanmıştır. Veri analizinin ardından oluşturulan kodlar ve kategoriler fizyoterapi ve rehabilitasyon alanındaki bir öğretim elemanı tarafından kontrol edilmiş ve doğrulanmıştır. Ayrıca araştırmanın bulgularının sunumunda kodlar ve temalara ek olarak katılımcıların görüşlerinin yer aldığı bölümler doğrudan alıntılar yoluyla paylaşılmıştır. Böylece verilerin analizi ve yorumlanmasında araştırmacıların etkisinin arındırılması sağlanmıştır.

### Bulgular

Betimsel analiz yöntemi ile katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin dağılımları yüzde (%) ve sayı (n) olarak hesaplanmıştır. Araştırma verilerinin toplandığı her bir katılımcı Tablo 1'de kimliklerinin gizliliklerini sağlayacak şekilde mümkün olduğunca detaylı olarak tanıtılmıştır.

Katılımcıların cinsiyete göre dağılımlarında %57,5'i (n=23) kadın ve %42,5'i (n=17) erkek; çalışma şekline göre %90'ı tam

zamanlı, %10'u yarı zamanlı; yaşa göre dağılımında 23-28 yaş arası 32 kişi ile %80'inini, 29-34 yaş arası ise %20'lik oranla 8 kişiyi oluşturmaktadır. Katılımcıların kronik hastalık durumlarına göre bakıldığında, %85'lik oran ile 34 kişinin kronik hastalığı bulunmamakta, %15'lik oran ile 6 kişinin kronik hastalığı vardır. Katılımcıların ilaç kullanım durumuna göre %20'lik oranla 8 kişi ilaç kullanırken, %80'lik oran ile 32 kişi ise ilaç kullanmamaktadır. Katılımcıların aylık gelir durumuna baktığımızda ise 7 kişi %17,5'lük oran ile 2000-3000 TL arası, 14 kişi %35'lik oranla 3000-4000 TL arası, 10 kişi %25'lik oranla 4000-5000 TL arası,

**Tablo 1: Çalışmaya katılan gönüllü fizyoterapistlerin sosyodemografik özellikleri**

Özellik	Dağılım	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	23	57,5
	Erkek	17	42,5
Çalışma şekli	Tam zamanlı	36	90,0
	Yarı zamanlı	4	10,0
Yaş	23-28	32	80,0
	29-34	8	20,0
Kronik hastalık durumu	Evet	6	15,0
	Hayır	34	85,0
İlaç kullanma durumu	Evet	8	20,0
	Hayır	32	80,0
Aylık gelir	2000-3000	7	17,5
	3000-4000	14	35,0
	4000-5000	10	25,0
	5000-6000	6	15,0
	6000 üstü	3	7,5
Meslekte çalışma süresi (yıl)	0-3	15	37,5
	4-7	20	50,0
	8-11	5	12,5
Hangi kurumda çalışıyorsunuz?	Özel eğitim ve rehabilitasyon merkezi	16	40,0
	Özel hastane	11	27,5
	Kamu hastanesi	7	17,5
	Şehir hastanesi	4	10,0
	Fizik tedavi dal merkezi	2	5,0
Hangi birimde çalışıyorsunuz?	Fizik tedavi birimi	18	45,0
	Pediyatri	12	30,0
	Nöroloji	2	5,0
	Karışık	4	10,0
	Yoğun bakım	1	2,5
	Ev	1	2,5
	Özel klinik	2	5,0
Günlük çalışma süresi (saat)	1	1	2,5
	5-8,5	33	82,5
	9-10	6	15,0

6 kişi %15'lik oranla 5000-6000 TL arası, 3 kişi ise %7,5 oranla 6000 TL ve üstü aylık gelire sahiptir. Katılımcıların %37,5'lik oranla 15 kişinin 0-3 yıl arası, %50'lik oranla 20 kişinin 4-7 yıl arası, 5 kişinin ise %12,5'lik oranla 8-11 yıl arası meslekte geçirdikleri süreler belirlenmiştir. Katılımcıların çalıştıkları kurumlardaki durumuna baktığımızda ise %40'lık oranla 16 kişi özel eğitim ve rehabilitasyon merkezinde, 10 kişi %25'lik oranla özel hastanede, 7 kişi %17,5'luk oranla kamu hastanesinde, 4 kişi %10'luk oranla şehir hastanesinde, 2 kişi %5'lik oranla fizik tedavi dal merkezinde, 1 kişi %2,5'lik oranla özel hasta ile çalışmaktadır. Katılımcıların çalıştıkları birimlerin dağılımlarına göre 18 kişi %45'lik oranla fizik tedavi biriminde, 12 kişi %30'luk oranla pediatri biriminde, 2 kişi %5'lik oranla nöroloji biriminde, 1 kişi %2,5'lik oranla yoğun bakımda, 4 kişi ise %10'luk oranla rotasyonlu şekilde ilgili birimlerde çalışmaktadır. Katılımcıların 2'si %5'lik oranla özel klinikte, 1 kişi ise %2,5'lik oran ile evde hasta almaktadır. Katılımcıların günlük çalışma sürelerine göre 33 kişi %82,5'luk oranla 5-8,5 saat arası, 6 kişi ise %15'lik oranla 9-10 saat arası günlük çalışmaktadır. Evde hasta alan 1 katılımcı ise %2,5'lik oranla günde 1 saat çalışmaktadır.

Tablo 2'de çalışmaya katılan fizyoterapistlerin COVID-19 pandemisi sürecinde mesleki performanslarına ilişkin görüşlerinin yer aldığı kodlar ve frekanslar gösterilmektedir.

Tablo 2: COVID-19 pandemi sürecinde mesleki performans, hastaya yaklaşım, fizik tedavi ekipmanlarının kullanılması, eğitim, sağlık ve ekonomik etkilenime ilişkin görüşler		
Tema	Kodlar	n
Mesleki performans	Rutin bozulması	10
	İş yükü artışı	25
	Motivasyonun bozulması	22
	Herhangi bir etkilenimin olmaması	2
Hastaya yaklaşım	Kişisel koruyucu ekipman	32
	Sosyal mesafe ile tedavi	25
	Tele-rehabilitasyon	10
	Değişiklik olmadığı	1
Fizik tedavi ekipmanlarının kullanımı	Kullanımının sınırlandırılması	8
	Hijyen kurallarına uyarak kullanma	30
	Değişiklik olmadığı	2
Eğitim	Kurum eğitimi	20
	Kendi olanaklarıyla bilinçlenme	20
Sağlık	Ruhsal sağlık	37
	Fiziksel sağlık	29
	Sosyal sağlık	32
Ekonomik etkilenim	Kötü etkilenim	29
	Etkilenim olmaması	11
COVID-19: Coronavirus disease-2019		

Çalışmaya katılan 40 fizyoterapistin 38'inde mesleki performans ile olumsuz yönde değişiklik yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Buna göre mesleki performansın pandemiden etkilendiği 38 fizyoterapistin görüşleri incelendiğinde rutinin bozulması, iş yükü artışı, motivasyon durumunun bozulması gibi sorunlarla sık karşılaşıldığı verilen cevaplarda görülmüştür. Buna göre F5 katılımcının görüşü: "Rutinimiz bozulduğu için tedaviye aldığımız hasta sayılarımız da azalmış oldu. Günlük 8,9 hasta tedavi edebiliyorken bu sıralar 3,4 hasta ancak tedavi edebiliyoruz. Ayrıca çalıştığımız salonun havalandırma problemleri olduğu için salona fazla hasta almak istemiyoruz. Tüm bunlar dolayısıyla performansımız azalmış oldu." şeklindedir. F2 kodlu fizyoterapistin görüşü, "Hastayla iç içe olmamaya özen gösterdiğim için egzersiz çeşitliliğini azaltmak zorunda kaldım" şeklindedir. Başka bir katılımcının görüşü ise "Mevcut işimi yapamıyorum. Triaj da görevliyim" şeklindedir. F1 kodlu fizyoterapistin görüşü, "Bizim mesleğimiz dokunmaya dayalı bir meslek her yaptığımız işi hareketi korkarak yapar olduk. İnsanlara yaklaşmayın derken biz hasta ve yaşlı kişiler yakından ilgilenip dokunmak zorundayız bu çok zor ve çelişkilerle dolu" şeklinde mesleki performanslarında azalma olduğunu dile getirmiştir. F27 kodlu çalışmaya katılan fizyoterapist "Çalışma isteği hevesi düştü" ifade ederek mesleki performansında motivasyonunun bozulduğunu dile getirmiştir. Çalışmaya katılan 40 fizyoterapistin 2'si de pandeminin mesleki performanslarını etkilemediğini söylemiştir. Örneğin F40 kodlu fizyoterapistin görüşü, "Pandemiden sonra ise başladım. Şu anda herhangi bir etkisi yok" şeklindedir.

Tablo 2'de COVID-19 pandemisinde fizyoterapistlerin hastaya yaklaşımları ve fizik tedavi ekipmanlarının kullanımlarına dair değişiklik olup olmadığına ilişkin görüşlerin yer aldığı kodlar ve frekanslar gösterilmektedir.

Çalışmaya katılan 40 fizyoterapistin 39'u pandemi döneminde hastaya yaklaşımlarında değişiklikler yaşadıklarını belirtmişlerdir. Bu değişiklikler arasında; kişisel koruyucu ekipman (maske, siperlik, eldiven, dezenfektan) kullanılması, sosyal mesafeyi korunması ve telerehabilitasyon yöntemlerinin kullanılması sayılabilir. Fizyoterapi ve rehabilitasyon alanının hastayla doğrudan teması gerektiren bir meslek olduğu düşünülecek olursa bu durum ciddi ve önemli bir sorun haline gelmektedir. Bir katılımcı "Aynı gün içerisinde birden fazla hastada kullanmak zorunda olduğumuz materyalleri daha az veya hiç kullanmamaya başladık. Ya da örneğin iki omuz hastası aynı seansa denk geldiğinde aynı materyalleri arka arkaya kullanamıyoruz. Dezenfekte edilmesi gerekiyor. Bu da zamanı verimli kullanamamıza sebep oluyor. Yatak kullanım sırası da aynı şekilde sıkıntılı oluyor. Hastaların ateş ölçümü yapılıyor ve hastaları maskeli şekilde seansa alıyoruz." (F11) şeklinde görüş belirtmiştir. Çalışmaya katılan F27'ye göre "Hastayı değerlendirmemiz tedavi sürecimiz nispeten daha mesafeli ve tedbirliydi" F31'e göre "Sterilizasyon noktasında daha hassas

ve hasta ile iletişim noktasında daha mesafeli bir çalışma hayatına başladım" şeklindedir. Çalışmaya katılan F10 kodlu fizyoterapist "Seansların çoğunu internet aracılığıyla uzaktan yaptım" diyerek telerehabilitasyon yaklaşımını kullandığını dile getirmiştir.

Çalışmaya katılan 40 fizyoterapistten 38'i fizik tedavi materyallerini kullanma şeklinde de olumsuz değişiklikler yaşandığını dile getirmiştir. Bu olumsuz değişikliklerin başında fizik tedavi ekipmanlarının kullanımının sınırlandırılması ve hijyen kurallarına dikkat edilmesi gelmektedir. F7 kodlu fizyoterapiste göre "Birtakım değişiklikler oldu elbette. Mesela aynı gün içerisinde birden fazla hastada kullanmak zorunda olduğumuz materyalleri daha az veya hiç kullanmamaya başladık" ifade edilmiştir. F21 kodlu fizyoterapist ise, "Olumsuz yönde değişiklik yaşandı. Daha mesafeli ve olabildiğince az materyal kullanarak çalışıyorum" şeklindedir. F22 kodlu fizyoterapist "Oldu, materyalleri her hastadan sonra dezenfektan işlemi uyguluyorum" biçiminde beyan etmiştir.

Çalışmaya katılan 40 fizyoterapistten ikisi herhangi bir maske veya siperlik kullanmadan tedaviye devam etmiştir. Bazı özel fizik tedavi kurumlarında dezenfeksiyon, ateş ölçümü ve kişisel koruyucu ekipmanların (maske, eldiven) kullanımı gibi durumlara dikkat edilmediği söylenmiştir. F12 kodlu fizyoterapist "Özel rehabilitasyon merkezinde böyle bir önlem yok" şeklinde belirtmiştir. Hijyen kurallarına uymayan diğer katılımcı ise "Hastalara yakın temas kurarak tedavi uygulamadığım için koruyucu ekipman kullanmadım." (F19) şeklinde görüşünü belirtmiştir. Katılımcıların %95'i bu durumlara karşı özenli davranıldığını belirtmişlerdir. Hijyen kuralları çerçevesinde kullan at çarşaf kullanmaya özen gösterilmiştir. Ayrıca seanslar art arda getirilmemiş ve her hastadan sonra sterilizasyonun sağlandığı fizyoterapistlerin büyük bir kısmı tarafından teyit edilmiştir. Bir katılımcının görüşü şöyledir: "Dezenfeksiyon önlemleri alındı. Örneğin ortak kullanım alanları ve fizik tedavi materyalleri her hastadan sonra dezenfektan ile dezenfekte edildi. Hasta sayısı azaltıldı. Hastaların ateş ölçümü yapılıyor ve maske takma zorunluluğu sağlanıyor." (F23)

Tablo 2'de COVID-19 pandemisinde fizyoterapistlerin kurumlarında eğitim alıp almadıklarına ilişkin görüşlerin yer aldığı kodlar ve frekanslar gösterilmektedir.

Pandemi dolayısıyla kurumlarda eğitim verilme durumlarına yönelik alınan cevaplarda 20 fizyoterapist enfeksiyon ve bulaş riskine karşı kurumdan eğitim aldığını beyan etmiştir. Diğer 20 fizyoterapist ise kurumları tarafından herhangi bir eğitim verilmediğini ifade etmişlerdir. Eğitimlerin kapsamı da kurumlar arasında değişiklik göstermiştir. Örneğin Yozgat İl Sağlık Müdürlüğünde damlacık enfeksiyonu ve korunma yöntemlerine ait bilgilendirme yapılırken farklı illerin kurumlarında ise direkt olarak COVID-19 risklerine karşı korunmaya yönelik eğitimler verilmiştir. Bir katılımcı "Yozgat İl Sağlık Müdürlüğünün

ekipmanları doğrultusunda damlacık enfeksiyonlarından korunma yöntemleri anlatıldı. Korunmak için ekipmanlar sağlandı." (F20) şeklinde görüş belirtmiştir. Eğitim almayan fizyoterapistler ise internet, sosyal medya, televizyon ve kendi kişisel çabalarıyla korunmaya yönelik bilgi edinmişlerdir. Bu konuda bir görüş şöyledir: "Takip etmiş olduğum televizyon haber kanalları, bilimsel makaleler, internet haber sağlayıcıları ve sosyal medya sayesinde bireysel olarak bilinçlendim." (F9).

Tablo 2'de COVID-19 pandemisinde fizyoterapistlerin sağlığına ilişkin görüşleri yer aldığı kodlar ve frekanslar gösterilmektedir. Katılımcıların pandemi dolayısıyla ruhsal durumlarını belirlemeye yönelik sorulan sorulara verilen cevaplar neticesinde, 37 fizyoterapistin COVID-19'a yakalanma korkusundan dolayı psikolojik olarak rahatsız oldukları görülmüştür. Özellikle kronik hastalığa sahip olan fizyoterapistlerde bu endişe daha fazlalaştığı görülmektedir. Alınan cevaplar doğrultusunda anksiyete oluşması, depresif ruh hali, stresin artması ve tükenmişlik hissi gibi durumlar yaşandığı görülmüştür. Bir katılımcı "Kronik kalp ve akciğer problemlerim olduğu için COVID-19'a yakalanma korkum daha çoktu. Dişlerimi sıkma problemim vardı ve bu durum iyice arttı. Bunun için psikiyatrye de gittim. Yakın zamanda boğaz ağrım ve geniz akıntım oldu hemen COVID-19 testi yaptırdım." (F8) şeklinde ruhsal durumunu belirtmiştir. Çalışmaya katılan F13 kodlu fizyoterapist "Daha çok gerginlik ve stres oldu. Tükenmişlik hissi yoğunlaştı" ifade etmiştir.

Katılımcılarda görülen bir diğer etki fiziksel açıdan yaşadıkları değişimlerdir. Birkaç katılımcının olumlu olarak verdiği yanıt dinlenme fırsatlarının olduğu şeklindedir. Bir katılımcı "Evde kaldığım süreçte dinlenme fırsatı buldum." (F19) şeklinde görüş belirtmiştir. Pandemi dolayısıyla kullanılan kişisel koruyucu donanımların tedavi ve çalışma esnasında oluşturduğu olumsuz durumlardan dolayı fizyoterapistler fiziki açıdan erken yorulduklarını belirtmişlerdir. Fiziksel açıdan yaşadığı değişimi bir katılımcı: "Maske taktığım için çalışırken epey zorlanıyorum. Solunum problemim de olduğu için maske ile çalışmak beni ciddi şekilde yoruyor. Hem çalışıp hem egzersiz anlatmak nefesimin yetmemesine sebep oluyor." (F26) şeklinde belirtmiştir. Ayrıca evde kalma süresinin artması fiziksel olarak aktivitelerin azalmasından dolayı kilo artışı ve ağrı gibi semptomlar da diğer fizyoterapistlerde görülen olumsuz bedensel etkiler arasındadır.

Pandemi sosyal olarak da bireyler üzerinde olumsuz etkiler yaratmıştır. Bu etkiler asosyallik, eve kapanma, görüşülen kişi sayısının azalması şeklindedir. Sosyal hayattaki kısıtlamalar bireylerin yaşama katılımlarında aksamalara ve eski sosyal hayatlarından uzun süre ayrı kalmalara neden olmuştur. Bu konuda bir katılımcının görüşü şöyledir: "Rutinim bozuldu. Her sene yılda 2 kez anne ve babamı ziyarete giderdim fakat bu sene gidemedim. Ayrıca iş arkadaşlarım haricinde kimseyle görüşmüyorum. Gerek duymadıkça sosyal yaşamımı sifıra



çektim. Evde kal kuralına uydum." (F16). Çalışmadaki F32 kodlu fizyoterapist "Sosyal açıdan iletişim bozukluklarına sebep oldu ve anti sosyal hale gelmeye başladım" şeklinde vurgulamıştır.

Tablo 2'de COVID-19 pandemi sürecinde fizyoterapistlerin ekonomik etkilenime ilişkin görüşlerin yer aldığı kodlar ve frekanslar gösterilmiştir. Katılımcıların ekonomik durumunu öğrenmeye ilişkin yönelmiş olduğumuz soruya alınan cevaplar sonucunda 11 fizyoterapistin ekonomik açıdan sıkıntı yaşamadığı görülmüştür. Bir katılımcı bu konuda "İzinde olduğum süreçte maaşıma yakın bir kısa çalışma ödeneği aldığım için etkilenmedim." (F17) şeklinde görüş belirtmiştir. 29 fizyoterapist de maaş düşüklüğü, ücretsiz izne çıkarılma ve hasta alamama gibi olumsuz durumlar yaşamıştır. Bir katılımcının ekonomik durumundaki değişime ilişkin görüşü şöyledir: "Pandemi sürecinde kurumlar tatil edildiğinden dolayı maaş alamadım. Bu durumda işten çıkartılma kaygısı yaşadım. Devletimizin uyguladığı kısa çalışma ödeneği ihtiyaçlarımı karşılamadı. Özel hastalarım gidemediğim için de gelirim azaldı." (F28) Yine çalışmaya katılan F6 kodlu fizyoterapist "Pandeminin yarattığı olumsuz ve yoğun iş temposuna dayanamayarak istifa ettim. Bu süreçte evde hasta aldım. Aylık kazancım bir hayli düştü" şeklinde dile getirerek ekonomik olarak sıkıntıya düştüğünü vurgulamıştır.

## Tartışma

Çalışmada COVID-19 pandemisindeki fizyoterapistlerin farklı alanlardaki etkilenimlerine yönelik sorular sorulmuştur. Çalışmadan ulaşılan bulgulara göre COVID-19 pandemi döneminde fizyoterapistlerin mesleki performans ve motivasyonlarında düşüşler yaşandığı, hastaya yaklaşım ve fizik tedavi ekipmanlarının kullanılmasında değişiklikler olduğu, fizyoterapistlerin fiziksel ve psikososyal sağlıklarının da olumsuz etkilendiği, ekonomik olarak sıkıntılar çekildiği bulunmuştur. Ayrıca fizyoterapistin pandemi sürecinde kurumlarında verilen çeşitli eğitimlere katıldıkları, eğitim verilmeyen kurumlarda çalışan fizyoterapistlerin internet, televizyon, sosyal medya gibi platformlardan bilinçlendiği sonucuna ulaşılmıştır.

### COVID-19 Pandemi Sürecinde Mesleki Performansına İlişkin Görüşler

Pandemi sürecinde sağlık çalışanlarının çalışma düzeninin bozulması, yoğun iş temposu ve çalışma saatlerindeki artış gibi durumlar yaşanmıştır. Bununla birlikte pandemin getirdiği bulaş riskinin yükselmesi, motivasyon kaybının olması, sağlıkçıların mesleki performanslarında düşme ve odaklanma problemleri yaşadığı bulunmuştur (24). İspanyolu fizyoterapistlere yönelik yapılan nitel çalışmada, kurumların yöneticilerinden fizyoterapi ve rehabilitasyon alanına destek eksikliği, fizik tedavinin rolünün yeterince anlaşılması, fizyoterapistlerin artan iş yükü ve özellikle pandeminin birinci dalgasında fizyoterapistlerin

iş tanımlamasının dışında çalıştırılması gibi problemler ile karşılaştıkları tespit edilmiştir (25). Bir diğer çalışmada, hasta başına düşen fizyoterapistin az olduğu ve fizyoterapistlerin iş yüklerinin arttığı sonucuna ulaşılmıştır (10). 2020 yılında 54 sağlık çalışanı (doktor, hemşire ve fizyoterapistler) üzerine yapılan nitel bir çalışmada, pandemi hastaya fazlalığı, sağlık personelinin artan iş yükü, sağlık sorunları ve sağlık sistemi içindeki hiyerarşik düzen ve eşitsizlik gibi problemler sağlık çalışanlarının ortak problemlerinden olup bunların çözümü için önlemler alınması gerektiğini belirtmişlerdir (26). 151 fizyoterapist ile yapılan nicel bir çalışmada ise pandemi döneminde fizyoterapistlerin mesleki eğitimlere katılımlarında ve eğitim platformlarında farklılıklar olduğu bulunmuştur (27). Literatürdeki çalışmalar ile Türkiye'deki fizyoterapistler üzerine yapılan bu çalışmanın sonuçları birbirini desteklemektedir. Çalışmalarda araştırmaya katılan sahada çalışan fizyoterapistlerin COVID-19 pandemisinin neden olduğu zorlu çalışma ortamlarının benzer olması ve dünya genelinde pandemi döneminde yürütülen ülke sağlık politikalarının benzer olması gibi nedenlerden dolayı çalışmalarda fizyoterapistlerin mesleki performanslarında benzer olarak ortak sorunlar yaşadıkları sonucuna ulaşılabilmektedir.

### COVID-19 Pandemi Sürecinde Hastaya Yaklaşım ve Fizik Tedavi Ekipmanlarının Kullanılmasına İlişkin Görüşler

Araştırmadan elde edilen bulgulara göre fizyoterapistler, rehabilitasyon hizmetleri verirken büyük çoğunluğu hasta ile temastan kaçınmış ve fizik tedavi ekipmanlarının temasında ise kişisel koruyucu ekipmanlarının kullanımına özen göstermiştir. Bir çalışmada, COVID-19 pandemisi fizyoterapistler tarafından verilen rehabilitasyon hizmetlerini etkileyerek yeni bir rehabilitasyon çeşidi olan telerehabilitasyonun önem kazandığını ve fizyoterapistlerin çalışma şartlarının farklılaştığını vurgulanmıştır (28). 2021 yılında yapılan çalışmada fizyoterapistlerin pandemi telerehabilitasyon ile sağlık hizmetlerini uzaktan (çevrim içi) yolla sunarak hastaların değerlendirilmesinde ve tedavi edilmesinde giderek yaygınlaştığı belirlenmiştir (29). Pandemi döneminde yapılan farklı bir çalışmada, rehabilitasyon hizmetlerinde yeni bakım modellerine geçilmesi gerektiği ve ayakta tedavisi alınan hastaların çevrim içi yöntemlerle tedaviye devam etmesi ve tedavi ekipmanlarında bu teknolojiye uyum sağlaması gerektiğini vurgulanmıştır (30). Nitel araştırma ile yapılan bu çalışmada da fizyoterapistlerin hasta alırken sıklıkla hastayla sosyal mesafeyi koruduğu, egzersizleri uzak mesafelerden gösterdiği deneyimlerini paylaşmışlardır. COVID-19 enfeksiyonunun bulaş olma riskinden korunmak için yerli ve yabancı uzmanlar tarafından hazırlanan "COVID-19 Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberinde" uyulması gereken kurallardan dolayı yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da fizyoterapistlerin hastaya yönelik tedavi yaklaşımları ve fizik tedavi ekipmanlarının kullanımında benzer yaklaşımları benimsemiş olabilecekleri düşünülmektedir.

## COVID-19 Pandemi Sürecinde Kurum Eğitimine İlişkin Görüşler

Sağlık hizmetlerinin pandemi süresince sorunsuz şekilde sürdürebilmesi için kurumlar tarafından sağlık çalışanlarına yeterli eğitimler verilerek bilinçlendirilme sağlanmalıdır (31). Türk Tabipleri Birliği'nde (TTB) yapılan açıklamaya göre sağlık çalışanlarının %50'sine yakın kısmı pandemiyle alakalı birimlerinden spesifik bir eğitim almadığı sonucuna ulaşılmıştır (32). TTB'nin açıkladığı ifade ile Türkiye'deki fizyoterapistler üzerine yapılan bu çalışmayla da sonuçlar örtüşmektedir. Avusturya'da pandemi dönemindeki fizyoterapistler ve fizyoterapi öğrencilerinin deneyimlerini ele alan çalışmaya göre akademik eğitimde ve mesleki gelişimlerinde daha fazla eğitim alınmasını gerekliliği vurgulanmıştır (33). Yapılan başka bir çalışmaya göre fizyoterapistler için COVID-19 servisinde veya yoğun bakım ünitesinde enfekte olmuş ağır hastaların bakımında yeterli bilgi verilmesinin gerekliliği belirtilmiştir (34). COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarına yetersiz eğitimin verilmesi ya da konuyla ilgili eğitimin verilmemesi, Dünya'da ve Türkiye'de daha önce benzer bir pandeminin yaşanmaması, o dönemde COVID-19 hakkında bilgi birikiminin sınırlı olması ve yeterli uzman bilgisinin ve pratiğinin olmamasından kaynaklanabilir.

## COVID-19 Pandemi Sürecinde Sağlığa İlişkin Görüşler

COVID-19 pandemisinin sağlık çalışanları üzerinde yarattığı en büyük sorunlardan bir tanesi de çeşitli sağlık sorunlarıdır. Dört yüz on altı fizyoterapist üzerine yapılan bir çalışmada COVID-19 korkusu ölçeği uygulayarak fizyoterapistlerin pandemide korkularının arttığı ve bu korkuların yaşam kalitesini de etkilediği bulunmuştur (9). 2021 yılında sağlık çalışanları (fizyoterapist, hemşire, ebe, doktor ve sağlık teknikeri) üzerine yapılan çalışmada, COVID-19 salgınında sağlık çalışanlarının üzerinde stresin fazla olduğu ve stresi algılama düzeyinin kas iskelet sistemi ağrılarını olumsuz yönde etkilediği bulunmuştur (35). Pandemi döneminde, içinde fizyoterapistlerin de yer aldığı sağlık personeline yönelik yapılan başka bir çalışmaya göre çalışanların pandemi ile mücadelede yeterli klinik ve tatbik etme bilgileri olmasına karşın stres seviyelerinin yüksek olması, pandemi döneminde psikolojik sağlığı derinden etkilendiği gözlemlenmiştir (36). Fizyoterapistlere özgü yapılan farklı bir çalışmada fizyoterapistlerin COVID-19 pandemisinde %65'inin tükenmişlik yaşadığı ve bu oranın ciddi boyutlara ulaştığı ifade edilmiştir (37). Yapılan çalışmalarda ve yaptığımız çalışmada da fizyoterapistlerin sağlıklarının olumsuz etkilendiği bulunmuştur. Bunun sebebi genel olarak enfeksiyonun neden olduğu ciddi sağlık problemlerinin fizyoterapistlerin hasta ile doğrudan temasıyla tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri sağlanırken fizyoterapistlerin psikososyal ve fiziksel sağlıklarını tehdit edici durumların bulunmasından dolayı ileri gelebileceği öngörülebilmektedir.

## COVID-19 Pandemi Sürecinde Ekonomik Etkilenime İlişkin Görüşler

Yapılan çalışmada analiz edilen verilere göre fizyoterapistlerin pandemi döneminde ekonomik olarak sıkıntıya girdikleri sonucuna ulaşılmıştır. Bahsedilen bu sonucu, literatürde yapılan çalışmalarda desteklemiştir. COVID-19 pandemisinde, 2020 yılında sağlık sektörünün ekonomik olarak sıkıntıya girdiği ve sağlık sektöründe istihdam oranlarında önemli düşüşler yaşanmıştır (38). Amerika'da yapılan bir araştırmaya göre COVID-19 pandemisiyle birlikte artan sağlık harcamaları, ameliyatların iptal edilmesi gibi durumlardan kaynaklanan gelir kaybıyla birlikte ülke genelindeki hastanelerin finansal olarak zorlandığı ve sağlık çalışanlarının maaşlarının ödenmesinde de zorluklar yaşandığı bulunmuştur (39). Brezilyalı fizyoterapistler üzerine yapılan bir çalışmada, fizyoterapistlerin pandemi dönemi sürecinde ekonomik sıkıntılar yaşadıklarını dile getirmişlerdir (10). Literatürde sağlık çalışanlarına özgü yapılan başka bir çalışmada da pandemi döneminde sağlık çalışanlarının bir kısmının istifa ederek mali açıdan zorlandığı vurgulanmıştır (40). COVID-19 pandemisi yalnızca sağlık alanlarında değil dünyadaki tüm ülkelerin mali olarak gelir gider dengesinin bozulması ve sağlık harcamalarının ciddi derecede artmasından dolayı fizyoterapistlerin pek çoğunun ekonomik olarak sıkıntıya uğradıkları yapılan çalışmalarda da bulunmuştur.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmadan elde edilen sonuçlar fizyoterapistlerin COVID-19 pandemisi sürecinde etkilenimlerini incelemek için araştırmacılar tarafından oluşturulan nitel soru formları ve analizleriyle sınırlıdır.

Türkiye'de bulunan fizyoterapistlerin sayısı yaklaşık 44 bin olup böylesine fazla sayıdaki fizyoterapistin görüşleri incelenmeyeceği için çalışma 40 fizyoterapist ile sınırlı tutulmuştur. Çalışma da Türkiye'de aktif olarak çalışan 40 gönüllü fizyoterapistin cevapları ile sınırlıdır. Yapılacak benzer çalışmalarda daha fazla örneklem çeşidi ve büyüklüğü seçilmelidir.

## Sonuç

Literatürde yapılan çalışmalarda ve yaptığımız bu çalışmada da fizyoterapistlerin benzer problemlere sahip oldukları görülmüştür. Sahip olunan bu problemlerin çözüm önerilerinin arasında pandemi döneminde fizyoterapistlerin artan iş yüklerinin fizyoterapistlerin istihdamı artırılarak hasta başına düşen fizyoterapist sayısının kamuda ve özel sağlık kurumlarında artırılması, çalışma saatlerinin nöbet sistemleriyle düzenlenmesi, fizyoterapistlerin çalışma alanı dışında çalıştırılmaması, mesleki sorumluluklarının azaltılması ve çalıştıkları kurumlarda fiziksel ve psikososyal imkanların artırılarak sağlıklarının desteklenmesi sayılabilir. Ayrıca özel sektörde çalışan fizyoterapistlerin pandemi

döneminde maddi kaygıların arttığı, bu kaygıların azalması veya önlenmesi için sağlık politikalarında gerekli finansal desteğin yapılandırılması gerekmektedir.

Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulanan hastayla doğrudan temasını içeren tedavi yaklaşımları yerine teknolojinin gelişimiyle birlikte çevrimiçi uygulanabilen, yenilikçi telerehabilitasyon yaklaşımları benimsenmelidir. Bu yenilikçi rehabilitasyon yaklaşımlarının uygulanabilmesi için yeterli ve donanımlı teknolojik alt yapılarının oluşturulması gereklidir. Bahsi geçen yenilikçi uygulamaların işlevsellik kazandırılabilmesi ve sürdürülebilirliği için tedavi ve rehabilitasyon hizmeti verilecek olan hasta/danışan gruplarına yenilikçi uygulamaların nasıl kullanacaklarına dair eğitimler verilerek bilinçlenmesi sağlanmalıdır.

Pandemi döneminde uzman ekipler tarafından tüm sağlık kuruluşlarında detaylı eğitimler verilmelidir. Detaylı eğitimler verilirken yalnızca enfeksiyon ve tedavi yaklaşımları değil aynı zamanda bu eğitim kapsamında stres ve kriz yönetimi gibi kişisel gelişim seminerleri de verilmelidir. Verilen eğitimlerin beraberinde sahada uygulamaların yapılması, fizyoterapistleri ve diğer sağlık çalışanlarını daha da bilinçlendirecektir. Bu bilinçlenme sadece pandemi durumlarında değil aynı zamanda tüm olağanüstü hallerin (savaş, kuraklık, doğal afet vs.) yönetilmesi konusunda yaygınlaştırılmalıdır. Tüm kurum ve kuruluşlarda meydana gelebilecek bulaş riski taşıyan her türlü salgın için ilgili birimler tarafından kurullar ve komisyonlar oluşturularak enfeksiyon hastalıklarına karşı önlemler alınmalıdır.

Ayrıca farklı nitel araştırma yöntemleri ve veri toplama formlarında farklı sorular kullanılarak fizyoterapistlerin COVID-19 pandemisinde yaşadıkları benzer veya farklı durumlar ele alınabilir. Bu durumlar üzerine de başka araştırmalar yapılarak literatüre alternatif bakış açıları kazandırılabilir.

### Teşekkür

Çalışmamıza gönüllü olarak katılım sağlayan fizyoterapistlere teşekkür ederiz.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30/10/2020 tarihinde 243 sayılı yazı ile araştırmanın etik onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmaya katılan gönüllü fizyoterapistlerden bilgilendirilmiş onam formuyla yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: K.G., Dizayn: K.G., Veri Toplama veya İşleme: M.K.D., Analiz veya Yorumlama: K.G., M.K.D., Literatür Arama: K.G., Yazan: K.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:1011-1019.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062.
3. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Erişim Adresi: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Erişim tarihi: 10 Mayıs 2022.
4. Zeybek Z, Bozkurt Y, Aşkın R. COVID-19 pandemisi: Psikolojik etkileri ve terapötik müdahaleler. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi.* 2020;19:304-318.
5. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 2022. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---4-May-2022> [Erişim Tarihi: 01 Kasım 2022]
6. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/> [Erişim Tarihi: 01.11.2023].
7. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Erişim Adresi: <https://www.osha.gov/SLTC/covid-19/> [Erişim Tarihi: 07.05.2022].
8. World Health Organization (WHO) Health and Care Worker Deaths During COVID-19. Erişim adresi: <https://www.who.int/news/item/20-10-2021-health-and-care-worker-deaths-during-covid-19> [Erişim Tarihi: 07.04.2022].
9. Taspınar B, Taspınar F, Gulmez H, et al. Fizyoterapistlerde COVID-19 korkusu ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki. *Forbes Tıp Dergisi.* 2021;2:108-115.
10. Pegorari MS, Ohara DG, Matos AP, et al. Barriers and challenges faced by Brazilian physiotherapists during the COVID-19 pandemic and innovative solutions: lessons learned and to be shared with other countries. *Physiother Theory Pract.* 2020;36:1069-1076.
11. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother.* 2020;66:73-82.
12. Kashif M, Albalwi AA, Alharbi AA, et al. The role of the physiotherapist in a pandemic situation: a covid-19 outbreak perspective. *Rawal Medical Journal.* 2021;46:485-487.
13. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med.* 2014;370:1626-1635.
14. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1293-1304.
15. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: An updated systematic review. *Chest.* 2013;144:825-847.
16. Gürer A, Gemlik HN. COVID-19 pandemisi sürecinde sahada olan sağlık çalışanlarının yaşadıkları sorunlar ve çözüm önerileri üzerine nitel bir araştırma. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi.* 2020;4:45-52.
17. Creswell JW, Poth CN. *Qualitative inquiry and research design: Choosing among five approaches.* (4th Edition) U.S.A: Sage publications; 2007.
18. Baltacı, A. Nitel araştırmalarda örnekleme yöntemleri ve örnek hacmi sorunsalı üzerine kavramsal bir inceleme. *Bitlis Eren University Social Science Journal.* 2018;7:231-274.
19. Nastasi B. Study notes: Qualitative research: Sampling & sample size considerations. Adapted from a presentation by Dr. Bonnie Nastasi. Director of School of Psychology Program. 1998.
20. Kurt N, Demirbolat A. Atama türleri bağlamında öğretmenlerin mesleki benlik algılarının incelenmesi. *International Journal of Social Science.* 2020;3:29-46.

21. Eren Bana P. COVID-19 sürecinin sağlık çalışanları ve diğer meslek grupları açısından değerlendirilmesi. *Pearson Journal*. 2020;5:114-129.
22. Yüncü V, Yılan Y. Investigating the impacts of Covid-19 pandemic on healthcare staff: a case study. *Igd Univ Jour Soc Sci*. 2020;373-402.
23. Yıldırım A, Şimşek H. Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri. Ankara: Seçkin Kitabevi. 2013.
24. Hoşgör H, Ülker Z, Sağcan H. Acil sağlık hizmetleri çalışanlarında COVID-19 anksiyetesi ve mesleki performans ilişkisinin tanımlayıcı değişkenler açısından incelenmesi. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*. 2020;7:865-886.
25. Palacios-Ceña D, Fernández-de-Las-Peñas C, Florencio LL, et al. Future Challenges for physical therapy during and after the COVID-19 pandemic: A qualitative study on the experience of physical therapists in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:8368.
26. Bennett P, Noble S, Johnston S, et al. COVID-19 confessions: A qualitative exploration of healthcare workers experiences of working with COVID-19. *BMJ Open*. 2020;10:e043949.
27. Tüfek T, Aktaş A, Taş S. COVID-19'un fizyoterapistlerin eğitim aktiviteleri üzerine etkisi: Kesitsel çalışma. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*. 2021;1-11.
28. Kahraman T. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) pandemisi ve telerehabilitasyon. *İKÇÜSBFD*. 2020;5:87-92.
29. Ceylan A. COVID-19 process and telerehabilitation applications in physiotherapy: Review. *Journal of Adnan Menderes University Health Sciences Faculty*. 2021;5:617-627.
30. Haines KJ, Berney S. Physiotherapists during COVID-19: Usual business, in unusual times. *J Physiother*. 2020;66:67-69.
31. Yalnız N, Köseoğlu E, Kaplanoğlu A, et al. COVID-19 pandemisi ve hizmet içi eğitim. *Journal of Intensive Care Nursing*. 2020;24:81-82.
32. Türk Tabipleri Birliği (TTB). COVID-19. Erişim adresi: <http://www.ttb.org.tr/kollar/COVID19/> [Erişim tarihi: 11 Mayıs 2022].
33. Scheiber B, Spiegl C, Wiederin C, et al. Post-COVID-19 rehabilitation: Perception and experience of Austrian physiotherapists and physiotherapy students. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:8730.
34. Felten-Barentsz KM, van Oorsouw R, Klooster E, et al. Recommendations for hospital-based physical therapists managing patients with COVID-19. *Phys Ther*. 2020;100:1444-1457.
35. Arslan M, Gayretli Atan S, Palalı İ. The effect of the stress perception level of health care workers on the musculoskeletal pain in the COVID-19 outbreak. *MKÜ Tıp Dergisi*. 2021;12:106-113.
36. Orhan S, Gümüş M. COVID-19 pandemi sürecinde sağlık çalışanlarının bilgi, uygulama ve stres düzeylerinin incelenmesi. *International Anatolia Academic Online Journal Social Sciences Journal*. 2021;7:70-77.
37. Jácome C, Seixas A, Serrão C, et al. Burnout in Portuguese physiotherapists during COVID-19 pandemic. *Physiother Res Int*. 2021;26:e1915.
38. Health System Tracker. Health of the Healthcare System: An Overview. Erişim Adresi: <https://www.healthsystemtracker.org/chart-collection/what-impact-has-the-coronavirus-pandemic-had-on-healthcare-employment/> [Erişim tarihi: 11.05.2022].
39. Satiani B, Davis CA. The financial and employment effects of coronavirus disease 2019 on physicians in the United States. *J Vasc Surg*. 2020;72:1856-1863.
40. Monte RRL, Tavares FAF, Cardoso BB, et al. COVID-19 pandemic and health professionals: Practical approaches. *Int J Crit Care Emerg Med*. 2020;6:1-9.

# Clinicoepidemiologic Characteristics and Prevalence of Venous Insufficiency in Patients with Pigmented Purpuric Dermatitis

## Pigmente Purpurik Dermatoz Hastalarında Klinik-Epidemiyolojik Özellikler ve Venöz Yetmezlik Sıklığının İncelenmesi

© Sümeyre Seda Ertekin<sup>1</sup>, © Elif Bal Avcı<sup>2</sup>, © Adil Özcanlı<sup>1</sup>, © Müge Göre Karaali<sup>3</sup>, © Vefa Aslı Turgut Erdemir<sup>4</sup>, © Mehmet Salih Gürel<sup>4</sup>, © Ayşe Esra Koku Aksu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Koç University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Bayburt State Hospital, Clinic of Dermatology, Bayburt, Türkiye

<sup>3</sup>İrmet Hospital, Clinic of Dermatology, Tekirdağ, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Medeniyet University, Department of Dermatology, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>University of Health Sciences Türkiye, İstanbul Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, İstanbul, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** To describe clinic-epidemiological characteristics of pigmented purpuric dermatosis (PPD) and to assess the potential relationship between venous insufficiency and PPD.

**Materials and Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of all patients diagnosed with PPD at University of Health Sciences Türkiye, İstanbul Training and Research Hospital dermatology clinics between January 2010 and September 2022. Clinical, demographic, and radiological characteristics were examined.

**Results:** The study included a total of 195 PPD patients, of whom 111 were female (57%). The mean age of the patients was 44.25±19.99 years, and the average disease duration was 15.4±24.1 months. The most common subtype of the disease was Schamberg's disease (66%), followed by Majocchi's disease (16%), lichen aureus (8%), pigmented purpuric lichenoid dermatitis of Gougerot-Blum (7%), and eczematid-like purpura of Doucas and Kapetanakis (2%). Almost all patients (99%) had lesions on their lower extremities, while only 26 (13%) had lesions on the upper body. Lesion distribution was bilateral in 167 (87%) of the cases. Venous Doppler ultrasonography was performed in 101 patients, with venous insufficiency detected in 24 (23.8%) of them. There were no statistically significant differences in terms of age, gender, and disease duration between patients with and without venous insufficiency. There was no correlation between the laterality of venous insufficiency and the laterality of lesion distribution.

**Conclusion:** Considering venous insufficiency is reported to affect 7% to 30% of the general population, our study implies that its occurrence in PPD patients may not be higher than in the general population, contrary to prior research.

**Key Words:** Venous insufficiency, pigmented purpuric eruption, doppler ultrasonography, pigmentation disorders

### Öz

**Amaç:** Pigmente purpurik dermatozların (PPD) klinik ve epidemiyolojik özelliklerini tanımlamak ve hastalığın venöz yetmezlik ile olası ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010 ile Eylül 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi dermatoloji polikliniklerine başvuran, histopatolojik olarak PPD tanısı konmuş tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak; klinik, demografik ve radyolojik özellikleri kaydedildi.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Sümeyre Seda Ertekin, Koç University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 536 561 79 38 E-mail: drsumeyreertekin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6326-6178

Received/Geliş Tarihi: 02.11.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 28.11.2023



**Bulgular:** Çalışmaya 111'i kadın (%57) toplam 195 PPD hastası dahil edilmiş olup, hastaların ortalama yaşı  $44,25 \pm 19,99$  idi. Ortalama hastalık süresi  $15,4 \pm 24,1$  aydı. En sık tespit edilen hastalık subtipi Schamberg hastalığı (%66) iken bunu sırası ile Majocchi hastalığı (%16), liken aureus (%8), Gougerot-Blum'un likenoid pigmente purpurik dermatiti, (%7) ve Doucas ve Kapetanakis'in egzama benzeri purpurası (%2) izledi. Hastaların neredeyse tamamında (%99) alt ekstremitelerde lezyon bulunurken, yalnızca 26 (%13) hastada bel üstü vücut bölgelerinde lezyon tespit edildi. Lezyonların dağılımı 167 (%87) hastada bilateral idi. Alt ekstremitelerde venöz Doppler ultrasonografi incelemesi 101 hastada yapılmış olup, bunların 24'ünde (%23,8) venöz yetmezlik tespit edildi. Venöz yetmezlik tespit edilen ve edilmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Venöz yetmezlik lateralitesi ile lezyon dağılımlarının lateralitesi arasında korelasyon bulunmadı.

**Sonuç:** Genel popülasyonda venöz yetmezlik prevalansının %7-30 arasında değişen sıklıkla bildirildiği göz önüne alındığında, bizim çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak PPD hastalarında venöz yetmezlik görülme sıklığının topluma göre artmış olmadığı düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Venöz yetmezlik, pigmente purpurik dermatoz, doppler ultrasonografi, pigmentasyon bozuklukları

## Introduction

Pigmented purpuric dermatosis (PPD) encompasses a group of chronic skin conditions characterized by non-palpable petechiae, purpuric patches, and pigmented macules (1). These lesions are primarily localized to the lower limbs, although a more widespread distribution can occasionally be observed (1,2). PPD occurs primarily in adults but can affect individuals of all ages, including children (2,3). Despite its benign nature, this disorder can impact patients' quality of life due to their relapsing-remitting chronic course and rarely accompanying pruritus.

Based on their clinical and histopathological features, the classification of PPD is divided into five main categories: (I) Progressive pigmentary dermatosis (Schamberg disease), (II) purpura annularis telangiectodes (Majocchi disease), (III) liken aureus, (IV) pigmented purpuric likenoid dermatosis of Gourgerot and Blum, (V) eczematid-like purpura of Doucas and Kapetanakis. Additionally, there are several non-classified rare variants, including granulomatous PPD, itching purpura, linear PPD, transitory PPD, and familial PPD (4,5). Histopathologically, PPD is characterized by superficial perivascular lymphocytic infiltrates, extravasated erythrocytes, and hemosiderin deposition (6,7).

Several underlying diseases and drugs have been suggested to be associated with PPD, such as diabetes mellitus, dyslipidemia, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, thyroid dysfunction, solid and hematological malignancies, non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral antidiabetics (1,4,6,8). While the precise cause is not fully elucidated, a multifactorial etiopathogenesis is implicated. Vascular fragility, microcirculatory abnormalities, and immunologic dysregulation play a central role in pathogenesis (7,9-11). Very few recent clinical studies investigated chronic venous insufficiency (CVI) incidence among PPD patients and have postulated that CVI might be a potential contributor to PPD (12-14). Still, the relationship between these two conditions is uncertain.

This study aimed to investigate the characteristics and clinical manifestations of PPD and to assess the incidence of chronic CVI in a large cohort of PPD patients.

## Materials and Methods

### Study Population and Design

A retrospective review of all patients with histopathologically proven PPD managed in the University of Health Sciences Türkiye, İstanbul Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology between January 2010 and September 2022 was performed. The study protocol was approved by the University of Health Sciences Türkiye, İstanbul Training and Research Hospital Institutional Review Board (IRB no: 2011-KAEK-50-369). Patients without a skin biopsy were excluded from the study.

Information regarding the epidemiological variables, possible triggers, duration of illness, clinical subtype, and clinical distribution were extracted from the electronic medical reports and the archive of clinical photographs. Similar to the previous studies, subtypes of PPD were classified mainly according to the clinical findings: (I) Schamberg disease, reddish-brown, cayenne pepper-like purpuric patches; (II) Majocchi disease, concentric rings of purpuric patches with telangiectasia; (III) liken aureus, golden-brown patches with likenoid appearance; (IV) pigmented purpuric likenoid dermatosis of Gourgerot and Blum, polygonal to round likenoid purpuric papules and plaques; (V) eczematid-like purpura of Doucas and Kapetanakis, eczematous purpuric patches. When the characteristics of the rash were not compatible with a specific subtype of the disease, it was called "unclassified".

The lower extremity venous Doppler ultrasound features were retrieved from the ultrasound examination reports, which were performed and reported by radiology specialists of the institution. The venous insufficiency diagnosis was established by detecting venous reflux in one of the superficial veins of the lower extremities. Venous dilatation without signs of venous reflux was not accepted as CVI. Great saphenous vein (GSV) and short saphenous vein (SSV) were primarily assessed.

We have followed the STROBE guidelines for conducting and reporting this observational study.

## Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data for qualitative variables were presented as a number (percentage), and data for quantitative variables as mean  $\pm$  standard deviation or median (minimum-maximum) as appropriate. Quantitative variables were compared using the Student's t-test or Mann-Whitney U test as appropriate. For the comparison of quantitative variables for more than two groups, One-way ANOVA or the Kruskal-Wallis test was utilized. The Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test was used to compare the qualitative variables. Spearman's correlation analysis was performed to determine the relationship between two continuous variables. P-value  $<0.05$  was considered statistically significant.

The characteristics of the study population are presented as proportions, means, or medians as appropriate. The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of the distribution of numeric variables.

## Results

### Clinical and Demographic Data

A total of 195 histologically proven PPD patients were involved in this study. Among them, 111 patients (57%) were female, and the mean age at the diagnosis was  $44.3 \pm 20.0$ . The demographics and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. The median duration of the eruption before the initial visit was  $15.4 \pm 24.1$  months. Notably, 107 patients (57%) presented with PPD for less than one year, while 23 patients (12%) had a more chronic course with a disease duration exceeding 3 years.

Schamberg disease was the predominant subtype of PPD, observed in 128 patients (66%), followed by Majocchi's disease in 32 patients (16%), lichen aureus in 16 patients (8%), pigmented purpuric lichenoid dermatitis of Gougerot-Blum in 14 patients (7%), and eczematid-like purpura of Doukas and Kapetanakis in 3 patients (2%). Representative clinical photographs of five patients from our cohort, one for each clinical subtype, are provided in Figure 1.

All 195 patients, except for one, had lower limb involvement. In 169 (87%) patients, PPD only involved lower limbs. In 26 (13%) of the patients, upper extremity involvement and in 18 (9%) patients trunk involvement was seen.

### Comparison of the Demographics and Clinical Characteristics Among PPD Subtypes

Table 2 displays a comprehensive comparison of the demographics and clinical features between the PPD subtypes. There was evidence of an overall difference between subtypes regarding the gender distribution ( $p < 0.05$ ). Specifically, an overwhelming majority (87.5%) of patients diagnosed with

Majocchi's disease were female, in stark contrast to the prominent male predominance observed in lichen aureus (68.8%) and pigmented purpuric lichenoid dermatitis of Gougerot-Blum (64.3%). Notably, lichen aureus had a tendency for a longer disease duration, with a duration of 31.4 months; however, this difference was not statistically significant ( $p = 0.088$ ).

Regarding the distribution of the disease across various body parts and the rate of involvement, our analysis revealed overall similarity among the different PPD subtypes. Nevertheless, a statistically significant difference emerged in terms of disease laterality, with lichen aureus presenting the highest rate of unilateral lesions, affecting 46.2% of patients within this subtype ( $p < 0.05$ ).

**Table 1: Demographics and clinical characteristics of the pigmented purpuric dermatosis patients**

	n=195 total n (%)
<b>Age</b>	
Mean $\pm$ SD	44.25 $\pm$ 19.99
<b>Sex</b>	
Female	111 (57%)
Female/male ratio	1.32
<b>Disease duration</b>	
Mean disease duration $\pm$ SD (mo)	15.40 $\pm$ 24.05
<1 year	107 (55%)
1-3 year	44 (23%)
4-5 year	13 (7%)
>5 years	10 (5%)
Missing data	21 (11%)
<b>PPD subtype</b>	
Schamberg	128 (66%)
Majocchi's disease	32 (16%)
Lichen aureus	16 (8%)
Eczematid-like purpura of Doukas and Kapetanakis	3 (2%)
Pigmented purpuric lichenoid dermatosis of Gougerot and Blum	14 (7%)
Unclassified	2 (1%)
<b>Distribution</b>	
Lower extremity	194 (100%)
Trunk	18 (9%)
Upper extremity	26 (13%)
Lesion above the waist	26 (13%)
Lower extremity only	169 (87%)
<b>Laterality of the lesions</b>	
Unilateral	26 (13%)
Bilateral	169 (87%)
PPD: Pigmented purpuric dermatosis, SD: Standard deviation	



Figure 1a-e: a. Schamberg disease, b. Purpura annularis telangiectodes of Majocchi, c. Lichen aureus, d. Pigmented purpuric lichenoid dermatitis Gougerot and Blum, e. Eczematid-like purpura of Doucas and Kapetanakis

Table 2: Comparison of the demographics and clinical characteristics among PPD subtypes							
	Schamberg disease n=128	Majocchi's disease n=32	Lichen aureus n=16	Pigmented purpuric lichenoid dermatitis of Gougerot and Blum n=14	Eczematid-like purpura of Doucas and Kapetanakis n=3	Unclassified n=2	p-value
Age, mean ± SD	45.34±20.43	36.00±19.88	47.81±14.02	46.86±20.96	42.33±12.34	62.00±4.24	0.167
<b>Age</b>							
≤40	55 (42.97%)	19 (59.38%)	5 (31.25%)	4 (28.57%)	2 (66.67%)	0 (0%)	0.172
>40	73 (57.03%)	13 (40.63%)	11 (68.75%)	10 (71.43%)	1 (33.33%)	2 (100%)	
<b>Gender</b>							
Female	70 (54.69%)	28 (87.5%)	5 (31.25%)	5 (35.71%)	2 (66.67%)	1 (50%)	<b>&lt;0.05</b>
Male	58 (45.31%)	4 (12.5%)	11 (68.75%)	9 (64.29%)	1 (33.33%)	1 (50%)	
Disease duration	14.52±24.47	11.86±16.01	31.93±35.10	12.16±16.04	5.39±5.96	39.42±39.42	0.088
<1 yr	72 (64.86%)	19 (63.33%)	6 (42.86%)	8 (57.14%)	2 (66.67%)	0 (0%)	0.250
1-3 yr	26 (23.42%)	8 (26.67%)	3 (21.43%)	5 (35.71%)	1 (33.33%)	1 (50%)	
4-5 yr	8 (7.21%)	2 (6.67%)	3 (21.43%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
>5 yr	5 (4.5%)	1 (3.33%)	2 (14.29%)	1 (7.14%)	0 (0%)	1 (50%)	
<b>Disease distribution</b>							
Lower extremity	128 (100%)	31 (96.88%)	16 (100%)	14 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	0.401
Upper extremity	17 (13.28%)	5 (15.63%)	1 (6.25%)	3 (21.43%)	0 (0%)	0 (0%)	0.791
Trunk	14 (10.94%)	2 (6.25%)	1 (6.25%)	1 (7.14%)	0 (0%)	0 (0%)	0.909
Lesion above the waist	18 (14.06%)	5 (15.63%)	2 (12.5%)	3 (21.43%)	0 (0%)	0 (0%)	0.770
<b>Disease laterality</b>							
Unilateral	12 (9.45%)	6 (18.75%)	6 (46.15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>&lt;0.05</b>
Bilateral	115 (90.55%)	26 (81.25%)	7 (53.85%)	14 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	
Bold values denote statistical significance at the p<0.05 level. PPD: Pigmented purpuric dermatosis, SD: Standard deviation							



### Lower Extremity Doppler Ultrasonography Findings

Of the 195 PPD patients, 101 underwent Doppler ultrasonography examinations for the lower extremities. CVI was detected in only 24 (23.8%) patients, with bilateral CVI in 8 patients (8%), right only CVI in 9 patients (8.9%), and left only CVI in 7 patients (6.9%) (Table 3). The GSV was involved in 22 (21.8%) patients and SSV in 13 (12%). In our comprehensive analysis, no statistically significant differences were detected in the prevalence of CVI among distinct subtypes of PPD. Specific CVI prevalence rates observed for each PPD subtype were as follows: Schamberg disease at 20.63%, Majocchi's disease at 31.58%, Lichen aureus at 30.0%, pigmented purpuric lichenoid dermatitis of Gougerot-Blum at 12.5% and Eczematid-like purpura of Doukas-Kapetanakis at 0% (data not shown). The correlation between PPD lesions' and CVI laterality was not statistically significant (Table 4).

### Comparison of Demographics and Clinical Characteristics Between the PPD with CVI and PPD Without CVI

The comparison of demographics and clinical characteristics between the PPD with and without CVI is summarized in Table 5. The mean age, gender distribution, and disease subtypes were similar in both groups. The mean disease duration was longer in the group of PPD with CVI compared to PPD without CVI ( $28.44 \pm 33.93$  vs.  $16.86 \pm 26.15$  months), but this difference didn't reach statistical significance. PPD with CVI showed a more widespread disease distribution with the presentation of the lesions above the waist in 16.7% of patients, compared to 5.2% in the group of PPD without CVI ( $p=0.05$ ).

**Table 3: Lower extremity Doppler ultrasound findings**

	Total number n=101 n (%)
CVI absent	77 (76.2%)
CVI present	24 (23.8%)
Unilateral CVI	16 (15.8%)
Bilateral CVI	8 (8.0%)

CVI: Chronic venous insufficiency

**Table 4: Correspondence ratios between CVI and PPD lateralities**

Variable	CVI laterality n (%)			Correlation between CVI and PPD n (%)		
	Left side only	Right side only	Both side	Group with positive correlation	Group with negative correlation	p-value
PPD disease laterality						
Left side only	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)			
Right side only	1 (14.29)	2 (22.22)	0 (0)			
Both side	6 (85.71)	6 (66.67)	8 (100)			
CVI laterality				10 (41.67)	14 (58.33)	0.551

CVI: Chronic venous insufficiency, PPD: Pigmented purpuric dermatosis

### Discussion

In this retrospective study, we aimed to investigate the clinicoepidemiological characteristics and prevalence of CVI in patients diagnosed with PPD in the largest cohort of patients to our knowledge. PPD encompasses a group of rare skin disorders characterized by distinctive skin lesions, and the findings herein contribute to our understanding of PPD, addressing questions surrounding demographics, clinical presentation, and possible association with chronic venous disease.

Consistent with previous reports, our cohort displayed a wide age distribution, ranging from 8 to 85, and it predominantly affected adult patients with a mean age at diagnosis of 44.3 years. While PPDs have traditionally been reported as more common in men, the patients in this study showed a subtle female predominance (57%) (2). Notably, this observation aligns with findings from two previous Korean studies, emphasizing potential ethnic variations in PPD epidemiology (1,15). The duration of the disease was <1 year in the majority of our patients (55%), similar to the studies by Sharma and Gupta (5) (52%) and Gupta et al. (16) (52%). In the vast majority of the cases (88%), the disease was confined to the lower extremities, which is consistent with the current literature where a widespread distribution has been reported in only 2-21% of patients (1,12,16).

In our study, Schamberg disease emerged as the predominant subtype of PPDs, accounting for 66% of the cases, which aligns with the general trend in the literature where Schamberg disease consistently reported as the most common subtype with prevalence ranging from 41% to 90% (1,12,17). Majocchi's disease was the second most common type (16%), while lichen aureus, pigmented purpuric lichenoid dermatitis of Gougerot-Blum, and eczematid-like purpura of Doukas and Kapetanakis constituted the remaining subtypes in our cohort, with the proportions in line with literature reports (1,4,17). Majocchi's disease exhibited a distinct female predominance (87.5%) and was more prevalent among young adults under <40, a finding that aligns with recent literature suggesting a shift towards a

Variable	PPD with CVI n=24	PPD without CVI n=77	p-value
Age (mean $\pm$ SD)	50 $\pm$ 16.35	47.58 $\pm$ 17.81	0.361
Gender n (%)			
Female	16 (66.7%)	46 (59.7%)	0.543
Male	8 (33.3%)	31 (40.3%)	
Disease duration (mean $\pm$ SD)	28.4 $\pm$ 33.9	16.8 $\pm$ 26.1	0.163
Disease distribution			
Lower extremity	24 (100%)	77 (100%)	-
Upper extremity	1(4.16%)	4 (5.19%)	0.839
Trunk	4 (16.67%)	3 (3.89%)	<0.05
Lesion above the waist	4 (16.67%)	4 (5.19%)	0.05
Laterality of PPD n (%)			
Unilateral	4	9 (12%)	0.572
Bilateral	20	65 (88%)	
Disease subtype n (%)			
Schamberg disease	13 (54%)	50 (65%)	0.291
Majocchi's disease	6 (25%)	13 (17%)	
Lichen aureus	3 (13%)	7 (9%)	
Pigmented purpuric lichenoid dermatitis of Gougerot and Blum	1 (4%)	7 (9%)	
Eczematoid-like purpura of Doucas and Kapetanakis	0 (0%)	0 (0%)	
Unclassified	1 (4%)	0 (%)	

CVI: Chronic venous insufficiency, PPD: Pigmented purpuric dermatosis, SD: Standard deviation

younger age group affected by this subtype (1,18). Additionally, lichen aureus demonstrated the most prolonged disease duration and exhibited a statistically significant preference for unilateral lesions among other types, emphasizing its distinct clinical profile.

The etiopathogenesis of PPD remains incompletely understood, but several factors, including venous hypertension, gravitational influence, strenuous physical activity, orthostatic pressure, capillary fragility, infections, exposure to certain medications, and contact allergens, have been proposed as potential triggers of the disease (1,4,6). Various theories have been proposed to elucidate the underlying mechanism, with vascular pathology and immune mechanisms being widely acknowledged as the predominant ones. These theories posit that increased capillary dilatation and vascular fragility result in the rupture of end capillaries in the papillary dermis. Endothelial cell dysfunction triggered by oxidative stress or immune-mediated mechanisms, venous hypertension, and gravitational dependency are potential contributors of capillary dilatation and fragility. It has been proposed that increased intravenous pressure due to CVI could be another contributing factor to PPD. The first study suggesting a possible link between CVI and PPD was reported by Gönül et al. (14) where the authors examined the prevalence of CVI in PPD patients and

found that 75% exhibited CVI as detected by venous doppler ultrasonography. However, due to the limited sample size (n=20), no clear correlation and causal relationship between these two entities could be established. Two subsequent more extensive studies corroborated Gönül et al.'s (14) findings, reporting CVI in 62.5% and 76.2% of PPD patients, respectively (12,13). Parsi et al. (12) also demonstrated that treatment of underlying CVI resulted in complete or partial resolution of the lesions in 95% of the patients. Nonetheless, in our cohort, a much lower proportion of the PPD patients (23.8%) exhibited CVI detectable with Doppler, compared to the previous studies. Interestingly, in the study of Gupta et al. (16) Doppler ultrasonography of the lower limbs did not reveal CVI in any of the 60 PPD patients. It is important to note that neither the previous studies nor our study incorporated a control group for comparative assessment of CVI prevalence. Some large epidemiological studies reported that CVI affects 7 to 30% of the general population, and prevalence can vary depending on the population studied and the definition used for CVI (19-21). In Türkiye, 20-25% of women and 10-15% of men are reported to be affected by CVI (22). Considering that the reported prevalence of CVI in the general Turkish population was comparable to the CVI prevalence observed in our PPD cohort, our study suggests that a substantial association between PPD and CVI is not evident. However, further prospective studies with control groups are

needed to draw a definitive conclusion. The comparatively lower prevalence of CVI in our cohort, in contrast to prior studies' findings, could be attributed to the cohort's younger mean age and the more stringent inclusion criteria applied in our study. We exclusively incorporated pathologically confirmed cases of PPD, thereby mitigating the potential for clinical diagnostic ambiguity between PPD and cutaneous manifestations of CVI, such as stasis dermatitis, pigmentary alterations, and skin rashes.

### Study Limitations

Our study has a few limitations that warrant consideration. First, its single-centre, retrospective design poses some inherent limitations including selection bias and unknown confounding factors. Second, the operator-dependent nature of Doppler ultrasound investigations, conducted by different operators, may have introduced variability in the result. However, these limitations may be outweighed by the strength of our study's large sample size, which enhances the statistical power and robustness of our findings.

### Conclusion

In conclusion, our study expands our understanding of PPD and its epidemiological and clinical characteristics, and offers a valuable contribution to the field, emphasizing the complexity and diversity of PPD presentations. Furthermore, considering the relatively low prevalence of CVI among PPD patients in our cohort, our findings suggest that routine Doppler US investigations in all PPD patients may not be warranted in the absence of other risk factors or relevant symptoms. However, this conclusion should be applied cautiously due to conflicting results in the literature. Further prospective studies with the control groups are needed to establish the relationship between PPD and CVI.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study protocol was approved by the University of Health Sciences Türkiye, İstanbul Training and Research Hospital Institutional Review Board (IRB no: 2011-KAEK-50-369).

**Informed Consent:** Retrospective study.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.V.E., A.E.K.A., Concept: S.S.E., A.V.E., A.E.K.A., Design: S.S.E., A.V.E., A.E.K.A., Data Collection and Processing: S.S.E., E.B.A., A.Ö., Analysis or Interpretation: S.S.E., M.S.G., Literature Search: S.S.E., E.B.A., M.S.G., Writing: S.S.E., A.Ö.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

### References

- Kim DH, Seo SH, Ahn HH, et al. Characteristics and Clinical Manifestations of Pigmented Purpuric Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2015;27:404-410.
- Martínez Pallás I, Conejero Del Mazo R, Lezcano Biosca V. Pigmented Purpuric Dermatitis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111:196-204.
- Coulombe J, Jean SE, Hatami A, et al. Pigmented purpuric dermatosis: clinicopathologic characterization in a pediatric series. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:358-362.
- Spigariolo CB, Giacalone S, Nazzaro G. Pigmented Purpuric Dermatoses: A Complete Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10:2283.
- Sharma L, Gupta S. Clinicoepidemiological study of pigmented purpuric dermatoses. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3:17-20.
- Sardana K, Sarkar R, Sehgal VN. Pigmented purpuric dermatoses: an overview. *Int J Dermatol.* 2004;43:482-488.
- Ratnam KV, Su WP, Peters MS. Purpura simplex (inflammatory purpura without vasculitis): a clinicopathologic study of 174 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:642-647.
- Kaplan R, Meehan SA, Leger M. A case of isotretinoin-induced purpura annularis telangiectodes of Majocchi and review of substance-induced pigmented purpuric dermatosis. *JAMA Dermatol.* 2014;150:182-184.
- Torchia D. Segmental manifestation: a clue to explain the nature of pigmented purpuric dermatoses. *Australas J Dermatol.* 2011;52:235.
- Gherstich I, Lotti T, Bacci S, et al. Cell infiltrate in progressive pigmented purpura (Schamberg's disease): immunophenotype, adhesion receptors, and intercellular relationships. *Int J Dermatol.* 1995;34:846-850.
- Burrows NP, Jones RR. Cell adhesion molecule expression in capillaritis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:826.
- Parsi K, Kim B, O'Connor AA, et al. Chronic venous disease, platelet and haemostatic abnormalities contribute to the pathogenesis of pigmented purpuric dermatoses. *Phlebology.* 2022;37:348-360.
- Kim HJ, Lee GW, Son JW, et al. Venous Insufficiency is a Clear Provoker of Pigmented Purpuric Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2022;34:34-39.
- Gönül M, Külçü Çakmak S, Özcan N, et al. Clinical and laboratory findings of pigmented purpuric dermatoses. *Ann Dermatol.* 2014;26:610-614.
- Cho JH, Lee JD, Kang H, et al. The clinical manifestations and etiologic factors of patients with pigmented purpuric dermatoses. *Korean Journal of Dermatology.* 2005;43:45-52.
- Gupta G, Mushtaq S, Dogra D, et al. A Cross-Sectional Study of Clinico-etiological Profile and Associated Comorbidities in Indian Patients of Pigmented Purpuric Dermatoses. *Indian J Dermatol.* 2020;65:187-192.
- Kim KE, Moon HR, Ryu HJ. Dermoscopic Findings and the Clinicopathologic Correlation of Pigmented Purpuric Dermatitis: A Retrospective Review of 60 Cases. *Ann Dermatol.* 2021;33:214-221.
- Burghaus J, Enk A, Toberer F. Purpura annularis telangiectodes : Case report and review of the literature. *Hautarzt.* 2021;72:65-70.
- Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53:149-153.
- Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, et al. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg.* 2002;36:520-525.
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2014;130:333-346.
- Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-20). *Springerplus.* 2016;5:381.

# Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1-3 Yaşında Çocuğu Yatan Annelerde Bakım Öz Yeterliliği ve İlişkili Faktörler

## Care Self-Efficacy and Related Factors in Mothers with 1-3 Year Old Children in a Training and Research Hospital

© Bihter Karabulut<sup>1</sup>, © Cemal Koçak<sup>2</sup>, © Meltem Çöl<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu araştırmada, bir eğitim ve araştırma hastanesinde 1-3 yaşında çocuğu yatan annelerde bakım öz yeterliliği ve ilişkili faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Kesitsel tipte olan bu çalışmaya, Temmuz-Aralık 2022 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 1-3 yaş normal gelişim gösteren çocukların anneleri arasından, katılmayı kabul eden 174 anne dahil edilmiştir. Annelerin ebeveyn öz yeterliliklerini ölçmek için Bob ve Emde tarafından geliştirilen, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılan "Anne Babalık Becerilerinde Özyeterlik Ölçeği" ve sosyo-demografik özellikleri belirlemek için "Kişisel Bilgi Formu" kullanılmıştır. Formlar yüz yüze görüşme yöntemiyle doldurulmuştur. Analizler SPSS 26 programı ile Student's t-testi, ANOVA ve lineer regresyon analizi kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Annelerin öz yeterlilik puan ortalaması  $206,7 \pm 19,3$ 'tür. Annenin lise ve üzeri mezuniyet durumuna sahip olmasının, lise altı olmaya göre ölçek puanını 9,87 puan artırdığı görülmüştür ( $p=0,005$ ). Ailedeki kişi sayısının artması, ölçek puanını 3,55 puan artırırken ( $p=0,013$ ), annenin çalışmıyor olması, çalışma durumuna göre 6,7 puan artırmıştır ( $p=0,045$ ).

**Sonuç:** Annelerin eğitim durumu, çalışma durumu ve ailedeki kişi sayısı ile ebeveyn öz yeterliliği ilişkili bulunmuştur. Toplum sağlığının yükseltilmesi açısından annelerin eğitim düzeyinin yükseltilmesi, çocuk gelişimi ve bakımı konusunda eğitilmesi ve çalışan annelerin desteklenmesi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ebeveyn öz yeterliliği, çocuk gelişimi, sosyal destek, anne eğitimi

### Abstract

**Objectives:** This study aimed to determine care self-efficacy and related factors in mothers with 1-3 year old children hospitalized in a training and research hospital.

**Materials and Methods:** In this cross-sectional study, 174 mothers of normally developing children aged 1-3 years who received inpatient treatment between July and December 2022 were included. The "Self-Efficacy Scale in Parenting Skills", developed by Bob and Emde and validated and reliable in Turkish by was used to measure the parental self-efficacy of mothers, and the "Personal Information Form" was used to determine sociodemographic characteristics. The forms were filled out by face-to-face interview. Analyzes were made using Student's t-test, ANOVA and linear regression analysis with the SPSS 26 program.

**Results:** The average self-efficacy score of the mothers is  $206.7 \pm 19.3$ . It was observed that the mother's graduation from high school or above increased the scale score by 9.87 points compared to being below high school ( $p=0.005$ ). While increasing the number of people in the family increased the scale score by 3.55 points ( $p=0.013$ ), the fact that the mother was not working increased it by 6.7 points compared to the working status ( $p=0.045$ ).

**Conclusion:** Parental self-efficacy was found to be related to mothers' educational status, employment status and the number of people in the family. In order to improve public health, it is important to raise the education level of mothers, educate them on child development and care, and support working mothers.

**Key Words:** Parental self-efficacy, child development, social support, maternal education

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Bihter Karabulut, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 893 37 88 E-posta: boimhetre@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0009-0005-7549-437X

Geliş Tarihi/Received: 28.02.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 19.03.2024



## Giriş

Kişinin belirli bir işi başarabileceğine dair kendine olan inancı literatürde "öz yeterlilik" olarak tanımlanmaktadır. Kişinin kendine olan bu inancı, yapılacak iş için alınacak aksiyonu, bu aksiyonun devam etmesini ve görev ile ilgili performansını etkilemektedir (1).

Ebeveyn öz yeterliliği anne veya babanın, çocuklarının bakımı ve büyütülmesiyle ilgili yapmaları gereken görevlere ilişkin kendi potansiyelleri hakkında sahip oldukları inanç ve yargıları olarak tanımlanmaktadır (2). Öz yeterliliği yüksek ebeveynler çocuklarını etkin bir biçimde yetiştirmek için gerekli bilgiye sahip olup, ebeveynlik görevlerini en iyi şekilde yerine getirmeye çalışmakta, çocuklarının ihtiyaçlarının farkında olabilmekte, onların gelişimlerini dikkatli şekilde takip etmekte, çocuklarına daha iyi fırsatlar oluşturabilmekte ve bu konularda kendilerine güvenmektedirler (3-5). Bu ebeveynler çocuklarının refah içinde büyümesi için gerekli olan ortamı fiziksel ve emosyonel olarak oluştururken ona ihtiyacı olan ilgiyi ve bakımı da uygun şekilde vererek mutlu bir şekilde büyümesini sağlamaktadırlar (6). Coleman ve ark. (7) yaptıkları bir çalışma ile ebeveyn öz yeterliliğinin yüksek olmasının, 1-3 yaş aralığındaki çocukların gelişimlerini pozitif yönde etkilediğini ortaya koymuşlardır.

Ebeveyn olarak hem annelerin hem babaların çocuk bakımı konusundaki öz yeterliliğinin belirlenmesi önemlidir. Ancak anneler aile içerisindeki belirlenmiş rolleri nedeniyle çocuk bakımında ön plana çıkmakta ve onların yaklaşımları çocukların gelişiminde etkili olmaktadır. Bu yaklaşım çeşitli faktörlerden etkilenir. Bu faktörler yaş, eğitim ve çalışma durumu, bireysel özellikler, deneyimler, aldığı sosyal destek, çocuk sayısı ve çocuğun kendisi ile ilgili değişkenler olarak tanımlanmıştır (8). Bu değişkenler aynı zamanda annelerin ebeveyn öz yeterliliğini de etkilemektedir. Literatür incelendiğinde, hastanede çocuğu yatan annelerde bu konunun çok az çalışıldığı görülmüş olup hasta bakımında psiko-sosyal destek programlarının oluşturulabilmesinin ön koşulu olarak, öncelikle bu annelerin bakım öz yeterliliğinin yeterliliğinin ve hangi faktörlerle ilişkili olduğunun gösterilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada bir eğitim ve araştırma hastanesinde 1-3 yaşında çocuğu yatan annelerde ebeveyn öz yeterliliği ve ilişkili faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu araştırma Temmuz 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Pediatri Servisi'ne yatan 1-3 yaştaki hastaların anneleri ile yürütülmüş kesitsel tipte bir araştırmadır. Örneklem hesaplanmamış olup çalışmanın yürütüldüğü 6 aylık sürede normal gelişimi olan 1-3 yaş arası çocukların anneleri arasından,

katılmayı kabul eden tüm anneler (174 kişi) çalışmaya dahil edilmiştir.

Kişisel bilgi formu; annenin sosyo-demografik özelliklerini belirlemeye yönelik 16 sorudan oluşmaktadır. Ebeveyn öz yeterlilik puanı, "Anne Babalık Becerilerinde Özyeterlilik Ölçeği (The Self Efficacy for Parenting Tasks Index-Toddler Scale)" ile hesaplanmıştır. Bu ölçek, 1-3 yaş arası çocukların anne babalarının öz yeterlilik becerisini değerlendirmek üzere Bob ve Emde tarafından 1997 yılında geliştirilmiş, Türkçeye uyarlanması Elibol ve ark. (9) tarafından 2007 yılında yapılmıştır. Ölçeğin kapsam ve yapı geçerliliği yapılmış, faktör analizi sonucunda faktörlerin ayrışmaması nedeniyle tek faktör kullanılmıştır. Uyarlama çalışması sonucunda ölçeğin tümünün Cronbach alfa katsayısı= 0,93, test tekrar test güvenilirlik katsayısı 0,86 olarak bulunarak geçerli güvenilir olduğu belirlenmiştir. Elli bir maddeli bu ölçeğin beşli likert tipteki ifadelerinden uygun olanı seçilerek her maddeden 1-5 arası puan alınabilmekte olup minimum puan 51, maksimum puan 255 olmaktadır. Ölçekte kesim noktası olmayıp toplam ölçek puanı arttıkça ebeveyn öz yeterliliği daha yüksek olarak değerlendirilir.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 26 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma, ortanca (medyan), minimum, maksimum olarak belirtilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılıma uydukları için parametrik (Student's t-testi, ANOVA) testler ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki değişkenler normal dağılıma uyduğundan Pearson korelasyon testi ile sınımlanmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalarla belirlenen farklı prediktörlerin ebeveyn öz yeterliliği ölçek puanını öngörmedeki etkileri çok değişkenli lineer regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. Tüm analizler %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  kabul edilmiştir.

Çalışma öncesi ölçeğin Türkçe uyarlamasını yapan ekipten ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (tarih: 01.07.2022, karar no.: 2022/104). Araştırmaya katılacak ebeveynlere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Çalışmanın yapılabilmesi için gerekli finansal kaynak, araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

## Bulgular

Bir eğitim ve araştırma hastanesinde 1-3 yaşında çocuğu yatan ve çalışmaya alınan 174 anne ile ilgili tanımlayıcı bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri		n	%
Annenin yaşı	35 yaş altı	114	65,5
	35 yaş ve üzeri	60	34,5
	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS 32,5<math>\pm</math>4,9 Ortanca (min-maks) 32 (20-42)</b>		
Evlene yaşı	18 yaş ve altı	32	18,4
	19-24 yaş	95	54,6
	25 yaş ve üzeri	47	27,0
	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS 22,1<math>\pm</math>3,9 Ortanca (min-maks) 21 (14-36)</b>		
Yaşayan çocuk sayısı	1	54	31,0
	2	73	42,0
	3 ve üzeri	47	27,0
	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS 2,1<math>\pm</math>1,1 Ortanca (min-maks) 2 (1-7)</b>		
Çocuğun hastaneye yatış sayısı	1	77	44,3
	2	42	24,1
	3 ve üzeri	55	31,6
	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS 2,5<math>\pm</math>2,4 Ortanca (min-maks) 2 (1-20)</b>		
Ailedeki kişi sayısı	2-3	56	32,2
	4	72	41,4
	5 ve üzeri	46	26,4
	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS 4,1<math>\pm</math>1,2 Ortanca (min-maks) 4 (2-9)</b>		
Aylık gelir (TL)	15000 TL altı	54	31,0
	15000-25000 TL	60	34,5
	25000 TL üzeri	60	34,5
	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS 24831,6<math>\pm</math>20340,6 Ortanca (min-maks) 17000 (5500-150000)</b>		
Eğitim durumu	İlkokul ve altı	29	16,7
	Ortaokul	28	16,1
	Lise	45	25,9
	Lisans ve üzeri	72	41,4
Çalışma durumu	Çalışmıyor	117	67,2
	Çalışıyor	57	32,8
Gebelikte sigara kullanma durumu	Kullanmamış	154	88,5
	Kullanmış	20	11,5
Kronik hastalık varlığı	Yok	136	78,2
	Var	38	21,8
Çocuğun cinsiyeti	Erkek	89	51,1
	Kız	85	48,9
Çocuğun istenen gebelikten olma durumu	Hayır	26	14,9
	Evet	148	85,1

n: sıklık, %: sütun yüzdesi

Çalışmaya katılan annelerin yaş ortalaması 32,5 $\pm$ 4,9, evlenme yaşı ortalaması 22,1 $\pm$ 3,9 yıldır. Annelerin yaşayan çocuklarının sayısı ortalama 2,1 $\pm$ 1,1 ve çocuğunun hastaneye yatış sayısı ortalaması 2,5 $\pm$ 2,4'tür. Aile bireyi sayısı ortalama 4,1 $\pm$ 1,2 bulunmuştur. Aylık hane geliri ortalaması 24831,6 $\pm$ 20340,6 TL olarak hesaplanmıştır. Annelerin %16,7'si ilkokul ve altı, %16,1'i ortaokul, %25,9'u lise, %41,4'ü lisans ve üzeri mezundur ve %67,2'si herhangi bir işte çalışmamaktadır. Annelerin %11,5'i gebeliğinde sigara kullanmış olup %21,8'inin kronik hastalığı vardır. Annelerin hastanede yatmakta olan çocuklarının %14,9'u istenmeyen bir gebelik sonucu doğmuştur ve tüm çocukların %51,1'i erkektir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi tüm katılımcılarda ölçek puanı ortalaması 206,7 $\pm$ 19,3 bulunmuş, bazı sosyo-demografik

özelliklere göre puan ortalamaları değerlendirilmiştir. Buna göre annelerin eğitim durumu ve ebeveyn öz yeterlilik ölçek puanları arasında anlamlı bir ilişki vardır ( $p=0,035$ ). Halen 35 yaş altında olan, evlenme yaşı daha büyük olan, çocuk sayısı daha az olan, çocuğunun hastaneye yatış sayısı daha az olan, evli olan, herhangi bir işte çalışmayan, gebeliğinde sigara kullanmamış olan ve kronik hastalığı olmayan annelerin ölçek puanları biraz daha yüksek gözükmemekte olsa da farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

Farklı değişkenlerin ölçek puanını öngörmedeki etkileri lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tablo 3'te bu analizin sonuçlarına bakıldığında annelerin öz yeterlilik ölçeği puanları ile ailedeki kişi sayısı, annenin eğitim durumu ve annenin çalışma durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu

**Tablo 2: Katılımcıların tanımlayıcı özelliklerine göre anne babalık becerilerinde özyeterlik ölçeği puanlarının dağılımı**

		Ölçek puanı		p-değeri
		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (Min.-Maks.)	
Ölçek puanı		206,7 $\pm$ 19,3	207,0 (153-250)	-
<b>Sosyo-demografik özellikler</b>				
Annenin yaşı	35 yaş altı 35 yaş ve üzeri	207,8 $\pm$ 19,5 204,6 $\pm$ 18,9	207,0 (153-250) 206,0 (166-244)	0,290*
Evlenme yaşı	18 yaş ve altı 19-24 yaş 25 yaş ve üzeri	203,3 $\pm$ 17,1 206,9 $\pm$ 20,1 208,7 $\pm$ 19,3	203,5 (172-241) 206,0 (153-247) 211,0 (166-250)	0,471**
Yaşayan çocuk sayısı	1 2 3 ve üzeri	207,9 $\pm$ 20,2 207,0 $\pm$ 17,3 204,9 $\pm$ 21,6	209,5 (153-246) 207,0 (165-238) 203,0 (170-250)	0,726**
Çocuğun hastaneye yatış sayısı	1 2 3 ve üzeri	208,3 $\pm$ 19,1 206,1 $\pm$ 22,3 205,0 $\pm$ 17,3	208,0 (170-250) 204,5 (153-246) 205,0 (166-241)	0,614**
Ailedeki kişi sayısı	2-3 4 5 ve üzeri	206,9 $\pm$ 20,0 206,5 $\pm$ 17,4 206,7 $\pm$ 21,7	208,0 (153-246) 207,0 (165-239) 205,0 (170-250)	0,995**
Eğitim durumu	Lise altı Lise ve üzeri	202,3 $\pm$ 20,5 208,9 $\pm$ 18,5	200,0 (153-250) 211,0 (165-247)	<b>0,035*</b>
Çalışma durumu	Çalışmıyor Çalışıyor	208,2 $\pm$ 18,8 203,6 $\pm$ 20,2	208,0 (153-250) 204,0 (165-244)	0,138*
Gelir durumu	15.000 TL altı 15.000-25.000 TL 25.000 TL üzeri	205,3 $\pm$ 18,2 208,0 $\pm$ 20,5 206,7 $\pm$ 19,4	203,5 (170-250) 209,0 (153-246) 206,5 (165-247)	0,762**
Gebelikte sigara kullanma durumu	Kullanmamış Kullanmış	207,3 $\pm$ 18,9 202,4 $\pm$ 22,5	207,0 (165-250) 205,0 (153-241)	0,292*
Kronik hastalık	Yok Var	207,9 $\pm$ 19,3 202,2 $\pm$ 19,1	208,0 (165-250) 198,5 (153-244)	0,108*
Çocuğun cinsiyeti	Erkek Kız	207,7 $\pm$ 20,2 205,7 $\pm$ 18,5	207,0 (153-250) 206,0 (170-247)	0,486*
Çocuğun istenen gebelikten olma durumu	Hayır Evet	205,4 $\pm$ 16,9 206,9 $\pm$ 19,8	202,0 (173-235) 207,0 (153-250)	0,701*

\*Student's t-testi, \*\*ANOVA testi

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, Min.-Maks.: Minimum-Maksimum

**Tablo 3: Bağımsız değişkenlerin anne babalık becerilerinde özyeterlik ölçeği puanını öngörme durumlarının lineer regresyon analizi ile incelenmesi**

	Standardize olmayan katsayılar		%95 GA		Standardize katsayılar	t	p-değeri
	B	Standart hata	Alt sınır	Üst sınır			
Sabit	178,95	14,26	150,80	207,11	-	12,55	<0,001
Annenin yaşı	-0,48	0,32	-1,10	0,14	-0,12	-1,52	0,131
Evlenme yaşı	0,75	0,43	-0,10	1,59	0,15	1,74	0,083
Ailedeki kişi sayısı	3,55	1,41	1,76	6,34	0,22	2,52	<b>0,013</b>
Çocuğun hastaneye yatış sayısı	-0,44	0,61	-1,64	0,77	-0,05	-0,72	0,474
Eğitim durumu	9,87	3,48	3,00	16,75	0,24	2,84	<b>0,005</b>
Çalışma durumu	-6,72	3,33	-13,30	-0,14	-0,16	-2,02	<b>0,045</b>
Kronik hastalık varlığı	-4,54	3,51	-11,48	2,40	-0,10	-1,29	0,198

GA: Güven aralığı

görülmektedir ( $p<0,05$ ). Annenin lise ve üzeri mezuniyet durumuna sahip olması lise ve altı mezuniyet durumuna göre ebeveyn öz yeterlilik ölçek puanını 9,87 puan artırmaktadır. Ailedeki kişi sayısının 1 artması annenin ebeveyn ölçek puanının 3,55 puan artırmaktadır. Annenin herhangi bir işte çalışmaması, çalışan annelere göre ebeveyn öz yeterlilik ölçek puanını 6,7 puan artırmaktadır. Diğer değişkenler annelerin öz yeterlilik ölçeği puanlarını anlamlı şekilde etkilememektedir ( $p>0,05$ ).

## Tartışma

Ebeveyn öz yeterliliği, çocuğun sağlıklı gelişim gösterebilmesi açısından önemli bir belirleyicidir. Annelerin ebeveynlik davranışlarını büyük ölçüde belirleyen öz yeterlilik algılarının oluşmasında önceki ilişkileri, aldıkları sosyal destek, eğitim, gelir düzeyi gibi faktörler rol oynamaktadır (4). Anne Babalık Becerilerinde Öz Yeterlilik Ölçeği'nden alınan puanın yüksek olması, ebeveyn öz yeterliliğinin yüksek olduğunu gösterir. Çalışmamızda annelerin ebeveyn öz yeterliliği puan ortalamaları  $206,7\pm 19,3$  olarak bulunmuştur. Aynı ölçek kullanılarak ülkemizde yapılan bazı araştırmalarda annelerin puan ortalamaları 192,8, 194,3, 196,1, 182,5, 212,6 şeklinde elde edilmiştir ve bizim çalışmamızın ortalamasının çoğu çalışmaya göre yüksek olduğu görülmektedir (8,10-13). Farklı bölgelerdeki annelerin ebeveyn öz yeterlilik düzeyleri farklılıklar gösterebilir ayrıca araştırmanın yapıldığı çalışma gruplarının yaş, eğitim ve benzeri çeşitli özellikleri de sonuçları etkileyebilir.

Çalışmamızda lineer regresyon analizi sonucunda ailedeki kişi sayısı, eğitim durumu ve çalışma durumu ebeveyn öz yeterliliği üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerdir. Ailedeki kişi sayısının artması annenin ebeveyn öz yeterliliği ölçek puanını 3,55 puan artırmıştır ( $p=0,013$ ). Bu durum; çalışmamızda sosyal destek alma durumu her ne kadar özel olarak incelenmemiş olsa da annenin ailedeki diğer üyelerden aldığı sosyal destekle ilişkili olabilir. Sosyal destek, bireyi stresin olumsuz sonuçlarından koruyan ve toplum tarafından kabul edildiği inancını artıran bir olgu olup kişinin kendine olan güveninin artmasını sağlayarak öz yeterliliğini geliştirmektedir (14). Akrabalarından ve eşinden sosyal destek alan annelerin ebeveyn öz yeterliliklerinin daha yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (15,16). Diğer yandan Kuşku'nun çalışmasında, aile nüfusu ile annelerin öz yeterlilik ölçeği alt puan ortalamaları arasında ilişki bulunmamıştır (13).

Araştırmada annelerin eğitim durumuna göre ebeveyn öz yeterlilik puanlarının farklılaştığı, lise ve üstü mezuniyete sahip annelerin, lise ve altı mezuniyete sahip annelere göre ebeveyn öz yeterlilik puanlarının 9,87 puan daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,005$ ). Annenin eğitim düzeyinin artmasıyla çocuk gelişimi hakkında daha fazla bilgi sahibi olduğu ve ebeveynlik stratejilerine sahip olmalarından dolayı ebeveyn öz yeterlilik algısının arttığı ortaya konmuştur (4). Literatürde

annelerin öğrenim durumlarına göre öz yeterliliklerinin farklılaşmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (17,18). Çalışma grubumuzun eğitim düzeyi Türkiye geneline göre oldukça yüksek olup %67,3'ü lise ve üzeri eğitime sahiptir (19). Eğitim düzeyi düşük olan kadınların ebeveyn öz yeterliliğinin düşük olmasının çocuk sağlığını olumsuz etkilediğini söylemek mümkündür bu nedenle ülkemizde kadınların eğitim düzeyinin artırılması önem göstermektedir.

Çalışmayan annelerin ebeveyn öz yeterlilik puanının çalışan annelere göre 6,7 puan daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0,045$ ). Çalışmayan anneler, çocuklarıyla daha çok vakit geçirerek çocuklarıyla olan etkileşimini daha fazla geliştirebilir fırsatı bulabilmektedir, bu durum onların annelik becerilerine daha çok güvenmelerine sebep olabilir. Çalışan annelerin 1-3 yaşındaki çocuklarını gün içinde bakıcıya ya da yakınlarına bırakmak, işten geldiklerinde evdeki işlerle ilgilenmenin yanı sıra çocuklarıyla ilgilenmek durumunda olmaları annelerin stres düzeylerini artırdığı için öz yeterlilik sorunu yaşamalarına neden olabilir. Araştırma sonucumuza benzer şekilde çalışmayan annelerin puan ortalamalarının çalışan annelere göre yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (21,22) Bunların aksine çalışan annelerin ebeveyn öz yeterliliklerinin çalışmayan annelere göre daha yüksek olarak görüldüğü araştırmalar da vardır (8,17). Bu sonuçlara dayanarak annenin çalışmaması değil de çalışırken ortaya çıkan sorunlar için her türlü aile içi ve kurumsal desteğin sağlanması sorunun çözümü için doğru bir yaklaşım olacaktır.

Araştırma bulgularına bakıldığında anne yaşı ile ebeveyn öz yeterliliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır, ancak 35 yaş altı annelerde ölçek puanı biraz daha yüksek gözükmektedir. Öztürk ve Giren'in (22) araştırmasında annelerin yaşına göre ebeveynliğe yönelik genel tutum, ilgi, yeterlilik ve ebeveynlikten sağlanan doyum puanları değişmemiştir. Bir başka çalışmada da annelerin ebeveyn öz yeterlilik puanının yaş grubuyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (18). Buna karşılık duygusal yeterlik alt boyutunda yaşla birlikte ebeveyn öz yeterliliğinin arttığını ortaya koyan çalışmalar da vardır (13). Daha ileri yaşta olmak deneyim ve benzeri nedenlerle öz yeterliliğe olumlu etki yapabileceği gibi, ileri yaşta olanların daha çok çocuğa sahip olma, zaman kısıtlılığı gibi durumları olumsuz etki de yapabilir.

Çalışmada annelerin evlenme yaşı arttıkça ölçek puanları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir miktar artış göstermektedir. Kadınlarda evlenme yaşının artmasının daha sağlıklı bir evliliğin oluşmasını sağladığı ve bunun da ebeveyn yetkinlik algısını pozitif yönde etkilediği gösterilmiştir (23,24). İleri yaşta evlenmiş olan annelerin eğitim düzeylerinin yüksekliği ve diğer sosyo-kültürel özellikleri öz yeterlilik düzeyini olumlu etkileyebilir.

Çocuk sayısı ile annenin ebeveyn öz yeterliliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çocuk sayısına göre anneler



arasında ebeveyn öz yeterlilik algılarının değişmediğini gösteren çalışmaların yanı sıra bir çalışmada üç ve daha fazla çocuğa sahip olan annelerin ebeveyn öz yeterliliklerinin daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (16,21). Diğer taraftan annelerin yoksulluk, eğitimsizlik ve fazla sayıda çocuk sahibi olmalarının çocuğa ayrılan süre ve ilgiyi azalttığı gösterilmiştir (25). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da 3 ve daha fazla çocuğu olanlarda ölçek puanları daha düşüktür. Çocuk sayısının artmasının öz yeterlilik üzerine olumlu etkisi yanı sıra, kendisine ve çocuğuna vakit ayıramama, ekonomik sıkıntılar gibi sonuçları ebeveynlikle ilgili tutumları ve öz yeterliliği olumsuz şekilde etkileyebilir.

Çalışmada çocuğun hastaneye yatış sayısı ile annenin ebeveyn öz yeterliliği arasında anlamlı ilişki görülmesi de hastaneye ilk yatışı olan çocukların annelerinin ebeveyn öz yeterlilikleri biraz daha yüksek görülmüştür. Öz yeterliliği yüksek olan ebeveynler çocuklarının sağlıklarını daha çok önemsemekte, gelişimlerini daha çok desteklemekte ve onlar için uygun çevresel ortam oluşturmaktadırlar (4). Cantilav ve ark. (26), bronkopnömoni nedeniyle yatışı yapılan çocukların annelerinin öz yeterlilik algılarını inceledikleri bir çalışmada, tekrarlı yatış yapılan çocukların annelerinin öz yeterlilik algılarının ilk kez yatan çocukların annelerine göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Annenin ebeveyn öz yeterliliğinin çocuğun sağlığı üzerinde etkisi olduğu söylenebilir.

Bir diğer araştırma bulgusu olarak gelir durumu ile annelerin ebeveyn öz yeterlilikleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Literatürde gelir durumuyla annenin ebeveyn öz yeterliliği arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar olmasının yanı sıra (22,27) sosyo-ekonomik düzeyi ebeveyn olmanın pek çok yönüyle ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır (28). Çalışmamızda gelir bilgisinin doğru şekilde alınmasında eksiklikler olabilir, bu anlamda bu çalışma ebeveyn öz yeterliliğinin gelirle ilişkisini ortaya koymak açısından çok yeterli olmayabilir.

Araştırma sonuçlarına göre kronik bir hastalığa sahip olan annelerin ebeveyn öz yeterlilik puanları kronik hastalığı olmayan annelere göre daha düşük görünmekle birlikte farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bandura'ya (29) göre fiziksel performans ve sağlık durumu, öz yeterliliğin bedensel göstergeleridir ve bedensel hastalıklar ve işlev bozuklukları öz yeterliliği olumsuz etkileyebilir. Kronik hastalığa sahip olmak, kronik hastalığın çeşidi ve ağırlığına göre değişmekle birlikte, annenin kendisiyle ilgili takip etmesi gereken ilaç saatleri, kontroller, bazen ağrı, halsizlik gibi semptomlar nedeniyle çocuğa verilecek bakımı etkileyebilir.

Çocuğun cinsiyeti ile ebeveyn öz yeterliliği toplam puanı arasında mevcut çalışmada ilişki bulunmamıştır. Literatürde de çocukların cinsiyetine göre ebeveyn öz yeterlilik ölçeği alt boyutlarında farklılık olmadığı görülmüştür (8,20). Fakat kültürel faktörlere bağlı olarak kız çocuğu olan annelerin öz yeterliliklerinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmaların

yanı sıra (16,30) toplumdaki erkek çocukla ilgili düşüncelerin sonucu olarak onların daha çok ilgi gördüğünden bahseden çalışmalar da vardır (31).

Gebelikte sigara kullananlar az sayıda olup ölçek puanları düşük gibi görünmekle beraber ebeveyn öz yeterliliği ile arasında istatistiksel anlamda ilişki bulunmamıştır. Ayrıca çocuğun istenmeyen bir gebelikten olmasının da ebeveyn öz yeterliliği ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılığı, yalnızca bir eğitim araştırma hastanesinde yapılmış olması nedeniyle tüm topluma genellenememesidir. Ayrıca sadece 1-3 yaş çocuğu olan annelerin alınmış olması diğer bir kısıtlılıktır. Sadece bu yaş grubunda çocuğu hastanede yatan annelerin ebeveyn öz yeterlilikleri hakkında fikir verebilir.

### Sonuç

Sonuç olarak çalışmaya katılan annelerin ebeveyn öz yeterlilik puan ortalaması 206,7 olarak bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında bu puanın çalışma grubunun sosyo-kültürel özelliklerine de bağlı olarak yüksek değerlere yakın olduğu söylenebilir. Annelerin eğitim durumunun yükselmesi, annenin çalışmıyor olması ve ailedeki kişi sayısının artması ebeveyn öz yeterliliğini artırmaktadır. Annenin çocuğuyla daha çok ilgilenebildiği ya da ailedeki kişi sayısının artışıyla muhtemelen destek alabildiği durumlarda ve eğitim düzeyi yüksek annelerde ebeveyn öz yeterliliğinin arttığı görülmektedir.

Toplum sağlığı açısından kadınların eğitim düzeylerinin yükseltilmesi, annelerin gebelikten itibaren çocuk gelişimi ve bakımı konusunda eğitilmesi önem taşımaktadır. Çalışan annelerin çocuklarıyla daha çok zaman geçirmeleri için iş yeri politikalarında iyileştirmelere gidilmeli ve çocuklarını güvenle bırakabilecekleri ortamlar sağlanmalıdır. Hastanelere başvuran ebeveynlere ve çocuklarına bakım veren sağlık profesyonelleri, ebeveyn öz yeterliliği düşük olan bireylere destek olmalı ve onları doğru yönlendirmelidir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma öncesi ölçeğin Türkçe uyarlamasını yapan ekipten ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (tarih: 01.07.2022, karar no.: 2022/104).

**Hasta Onayı:** Araştırmaya katılacak ebeveynlere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: B.K., C.K., M.Ç., Dizayn: B.K., C.K., M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: B.K., C.K., Analiz veya Yorumlama: B.K., M.Ç., C.K., Literatür Arama: B.K., Yazan: B.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

- Kotaman H. Özyeterlilik inancı ve öğrenme performansının geliştirilmesine ilişkin yazın taraması. Uludağ Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi. 2008; 21: 111-133.
- de Montigny F, Lacharité C. Perceived parental efficacy: Concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*. 2005; 49: 387-396.
- Bağatarhan T, Nazlı S. Ebeveyn eğitim programının annelerin ebeveynlik öz-yeterliliklerine etkisi. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi* 2013; 7: 67-88.
- Coleman PK, Karraker KH. Parenting self-efficacy among mothers of school-age children: Conceptualization, measurement, and correlates. *Family Relations*. 2000; 49: 13-24.
- Hudson DB, Elek SM, Fleck CM. First-time mothers' and fathers' transition to parenthood: Infant care self-efficacy, parenting satisfaction, and infant sex. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing*. 2001; 24: 31-43.
- Kılıçaslan A. Ebeveynliğe geçiş döneminin çeşitli doğum öncesi ve doğum sonrası etkenler açısından incelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Doktora Tezi. 2007.
- Coleman PK, Trent A, Bryan S, King B, Rogers N, Nazir M. Parenting behavior mothers' self-efficacy beliefs and toddler performance on bayley scales of infant development. *Early Child Development and Care*. 2002; 172: 123-140.
- Dursun Ş, Bıçakçı M. Bir-üç yaş arası bebeğe sahip annelerin annelik becerilerinde öz yeterliliklerinin incelenmesi. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*. 2015; 1: 613-628.
- Elibol F, Mağden D, Alpar R. Anne Babalık Becerilerinde Özyeterlilik Ölçeği'nin (1-3 Yaş) geçerlik ve güvenilirliği. *Toplum Hekimliği Bülteni*. 2007; 26: 25-31.
- Türkmen E, Tozduman YK. 24-36 aylık çocukların mizaçları ile annelerin öz yeterlilikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi: Tanımlayıcı türde korelasyon çalışması. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*. 2022; 7: 693-701.
- Yıldırım H. Gebe kadınların ebeveynlik öz-yeterliliklerinin prenatal uyumlarına etkisi. İnönü Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi. 2015.
- Büyüktaşkapu S. Annelerin özyeterlilik algıları ile 1-3 yaş çocuklarının gelişimlerinin incelenmesi. *Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*. 2012; 1: 18-30.
- Kuşku AK. Edirne merkezdeki hastanelerin çocuk servislerine gastroenterit tanısıyla yatırılan 0-3 yaş grubu çocuklara annelerinin evde yaptıkları uygulamalar, bilgi ve öz yeterlilik düzeyleri. *Trakya Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi*; 2011.
- Lambert VA, Lambert CE, Klipple GL, Mewshaw EA (1989). Social support, hardiness and psychological well-being in women with arthritis. *The Journal of Nursing Scholarship*. 1989; 21: 128-131.
- Holloway SD, Suzuki S, Yamato Y, Behrens K. Parenting self-efficacy among Japanese mothers. *Journal of Comparative Family Studies*. 2005; 36: 61-76.
- Kılıçgün MY. Eğitime Farklı Bakış. Okul öncesi eğitim kurumlarına devam eden çocukların annelerinin öz yeterlilik durumlarının incelenmesi. Ankara, Eyuder Yayınları; 2017, s. 91-100.
- Zembar R, Balat GU, Çinko M, Şengül L, Acar M. Anasınıfındaki çocukların ailelerinin öz yeterlilik düzeylerinin incelenmesi. *International Conference of Educational Science*. Eastern Mediterranean University; 2008.
- Baş T. Annelerin öz yeterliliklerinin ve 60-72 aylık çocuklarıyla olan etkileşimlerinin incelenmesi. Ankara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi. 2019.
- Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Kadın. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=%C4%B0statistiklerle-Kad%C4%B1n-2022-49668&tdil=1>. Erişim tarihi: 1 Ocak 2024.
- Özkubat S, Elibol F. Ebeveyn öz yeterliliklerinin çeşitli değişkenler açısından incelenmesi. *International Congress on Politic, Economic and Social Studies*; 2018.
- Kotil Ç. Okul öncesi eğitim kurumuna yeni başlayan 5 yaş çocukların sosyalduygusal uyum düzeylerine annenin ebeveyn öz yeterlilik algısı ile okul beklentilerine uyum düzeyinin etkisi. *Marmara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi*; 2010.
- Öztürk M, Giren S. Annelerin ebeveynlik algıları ile çocukların problem davranışlarının çeşitli değişkenler açısından incelenmesi. *Journal of Education Faculty*. 2015; 17: 477-503.
- Kanburoğlu, B. Evli kadınlarda evlilik yaşı ve evlenme biçiminin evlilik doyumu ve depresyon düzeyine olan etkisi. *Işık Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi*; 2019.
- Tanyeri H. 10-14 yaş arası çocuğu olan ebeveynlerin iş-aile çatışması ve evlilik doyumları ile ebeveyn yetkinlikleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi. *Marmara Üniversitesi, Doktora Tezi*; 2022.
- Demirel F, Üner A, Kırmı E. Van ili kırsalındaki annelerin çocuk beslenmesindeki alışkanlıkları ve uygulamaları. *Van Tıp Dergisi*. 2001; 8: 18- 22.
- Cantilav N, Abut E, Ardahan E, Öztornacı B, Sarı H. Bronkopnömoni nedeniyle hastaneye yatan çocukların annelerinin öz-yeterliliklerinin incelenmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2017; 2: 1-5.
- Balat GU, Yılmaz E. Okul öncesi dönemdeki çocukların annelerinin çocuk yetiştirme tutumları ile ebeveyn öz yeterlilik algılarının incelenmesi. *Education Sciences*. 2014; 9: 394-402.
- Fuligni AJ, Yoshikawa H. Socioeconomic resources, parenting, and child development among immigrant families. *Socioeconomic status, parenting, and child development*. New York, Routledge; 2014, s. 107-124.
- Bandura A. Self-efficacy: The foundation of agency. *Control of human behavior, mental processes, and consciousness: Essays in honor of the 60th birthday of August Flammer*, 2000; 16.
- Sevigny PR, Loutzenhiser L. Predictors of parenting self-efficacy in mothers and fathers of toddlers. *Child: Care, Health and Development*. 2010; 36: 179-189.
- Tuskan A. Toplumsal cinsiyet toplumda kadına biçilen roller ve çözümleri. *Türkiye Barolar Birliği Dergisi*. 2012; 25: 445-449.

# Türkiye'deki Çocuk Cerrahları ve Çocuk Ürologları Tarafından Sık Uygulanan Girişimlerde Antibiyotik Tercihleri

## Antibiotic Preference in Interventions Frequently Performed by Pediatric Surgeons and Pediatric Urology Doctors in Türkiye

© Nilsun Kuas<sup>1</sup>, © Atike Atasoy<sup>1</sup>, © Ergun Ergün<sup>2</sup>, © Ufuk Ateş<sup>2</sup>, © Ahmet Murat Çakmak<sup>1</sup>, © Gülnur Göllü<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Yaygın çocuk ürolojisi girişimlerinde antibiyotik kullanımına ilişkin uygulamalar net değildir. Bu nedenle pratik uygulamalarımız değişken olabilir. Bu anket çalışmasında çocuk cerrahları ve çocuk ürologları tarafından sık uygulanan ürolojik girişimlerde Türkiye'deki cerrahların antibiyotik tercihlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma öncesinde yerel etik kuruldan 21.11.2022 tarih ve İ10-626-22 sayılı onay alındı. Google Forms üzerinden hazırlanan anket soruları e-posta yoluyla çocuk cerrahisi ve çocuk ürolojisi uzmanlarına ulaştırıldı. Çalışmayı 40 cerrah cevapladı.

**Bulgular:** Katılımcıların %90'ı çocuk cerrahisi uzmanıydı ve %40'ı 16 yıldan daha tecrübeliydi, %40'ı üniversite hastanesinde çalışmaktaydı. Distal hipospadias onarımlarında ameliyat öncesinde %80, ameliyat sonrasında %90, proksimal hipospadias onarımlarında ameliyat öncesinde %85, ameliyat sonrasında ise %97,5 antibiyotik kullanma oranı belirlendi. Seçilen antibiyotik türleri sorulduğunda ise; hipospadias hastalarına en sık 1. ve 2. kuşak sefalosporinler tercih edildi. Pyeloplastide %95, ureteroneosistostomi ve mesane augmentasyonu ve/veya Mitrafanoff/Monti'de %97,5 ele gelmeyen testis nedeni ile laparoskopik eksplorasyon yapılanlarda %57,5 inguinal yaklaşımla fıtık veya hidrosel onarımlarında %30 ve endoürolojik girişimlerde %62,5 oranında antibiyotik uygulandığı tespit edildi. Mesane augmentasyonu yapılan hastalarda da en sık 3.kuşak sefalosporin (%51,3) tercih edilmekle beraber ikinci en sık tercih aminoglokozitler (%28,2) oldu. Çoklu ilaç kullanımı en belirgin mesane augmentasyonunda gözlemlendi.

**Sonuç:** Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de çocuk ürologları arasında, cerrahi öncesinde veya sonrasında profilaktik antibiyotik kullanımı hakkında fikir birliği yoktur. Bu konuda standardize edilmiş yaklaşımların belirlenebilmesi için kanıta dayalı, randomize kontrollü, geniş hasta gruplarını içeren çalışmalarla belirlenmiş net yönergelerin oluşturulması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik, çocuk ürolojisi, cerrahi, koruma

### Abstract

**Objectives:** The practices regarding the use of antibiotics in common pediatric urology procedures are not clear. Therefore, our practical approaches may vary. This survey aimed to evaluate the antibiotic preferences of surgeons in Turkey in urological procedures commonly performed by pediatric surgeons and pediatric urologists.

**Materials and Methods:** Ethical approval was obtained from the local ethics committee on 21.11.2022, with approval number İ10-626-22. The survey questions, prepared using Google Forms, were sent via email to pediatric surgery and pediatric urology specialists. The study was completed by 40 surgeons.

**Results:** 90% of the participants were pediatric surgery specialists, and 40% had over 16 years of experience. 40% of the participants worked in university hospitals. The rate of antibiotic use was determined to be 80% before and 90% after surgery in distal hypospadias repairs, and 85% before and 97.5% after surgery in proximal hypospadias repairs. When asked about the selected antibiotic types, first and second-generation cephalosporins were most commonly preferred for hypospadias patients. In pyeloplasty, antibiotic use was 95%, and in patients who underwent

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gülnur Göllü, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 502 56 97 E-posta: drggollu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8163-2226

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 15.02.2024



laparoscopic exploration for an undescended testicle, it was 57.5%. Inguinal approaches for hernia or hydrocele repairs had a 30% antibiotic use rate, and endourological procedures had a rate of 62.5%. The most commonly preferred antibiotic in patients undergoing bladder augmentation was third-generation cephalosporins (51.3%), followed by aminoglycosides (28.2%). Multiple drug use was most pronounced in bladder augmentation cases.

**Conclusion:** Similar to the global practice, there is no consensus among pediatric urologists in Turkey regarding the use of prophylactic antibiotics before or after surgery. In order to establish standardized approaches, evidence-based, randomized controlled studies involving large patient groups are needed to develop clear guidelines.

**Key Words:** Antibiotics, pediatric urology, surgery, prophylaxis

## Giriş

Literatürde yaygın çocuk ürolojisi girişimlerinde antibiyotik kullanımına ilişkin uygulamalar net değildir. Bu nedenle pratik uygulamalarımız değişken olabilir (1).

Cerrahi öncesinde veya sonrasında antibiyotik kullanımı postoperatif enfeksiyon oranını azaltabilir (2). Bununla birlikte uygun olmayan antibiyotik kullanımının da direnç, kolit gelişimi, hastanede kalış süresinde ve harcamalarda artma, artmış morbidite ve mortalite gibi riskleri vardır (3).

Bu anket çalışmasında çocuk cerrahları ve çocuk ürologları tarafından sık uygulanan ürolojik girişimlerde Türkiye'deki cerrahların antibiyotik tercihlerinin belirlenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 21.11.2022 tarih ve İ10-626-22 sayılı onay alındı. Google Forms üzerinden hazırlanan anket soruları Türkiye Çocuk Cerrahisi Derneği ve Pediatrik Üroloji Derneği aracılığı ile e-posta yoluyla çocuk cerrahisi ve çocuk ürolojisi uzmanlarına ulaştırıldı. Çalışmayı 40 cerrah cevapladı. Yanıt alınan katılımcıların cevapları değerlendirildi.

## Bulgular

Katılımcıların %90'ı çocuk cerrahisi uzmanıydı ve %40'ı 16 yıldan daha tecrübeliydi. Katılımcıların %40'ı üniversite hastanesinde, %22,5'i de özel hastanede çalışmaktaydı. Katılımcıların %62,5'i hastanede flora çalışması yapıldı mı sorusuna hayır cevabını verdi.

Distal hipospadias onarımlarında ameliyathanede veya ameliyat öncesinde antibiyotik kullanımı sorulduğunda %80, ameliyat sonrasında %90 evet cevabı alındı (Tablo 1). Proksimal hipospadias onarımları sorulduğunda ameliyathanede veya ameliyat öncesinde antibiyotik kullanımına %85, ameliyat sonrasında ise %97,5 evet cevabı alındı. Seçilen antibiyotik türleri sorulduğunda ise; hipospadias hastalarına en sık 1. ve 2. kuşak sefalosporinler tercih edildi (Şekil 1). Distal hipospadiasta, ameliyat sonrası 3-7 gün boyunca (%36,1 çoğunlukla) ve

ağızdan (%58,3 çoğunlukla) en sık kullanılan tedavi yaklaşımı oldu. Proksimal hipospadiasta ise sonda çıkana kadar (%51,3 çoğunlukla) ve damardan (%64,1 çoğunlukla) en sık tercih edilen yaklaşım oldu.

Pyeloplasti yapılan hastalarda antibiyotik kullanma oranı %95, üreteroneosistostomi (UNC) ve mesane augmentasyonu ve/veya Mitrafanoff/Monti yapılan hastalarda %97,5 idi (Şekil 2). Pyeloplasti ve UNC yapılan hastalarda en sık 3. kuşak sefalosporinler (%34,2 ve %35,9) tercih edildi. Mesane augmentasyonu yapılan hastalarda da en sık 3. kuşak sefalosporin (%51,3) tercih edilmekle beraber ikinci en sık tercih aminoglokozitler (%28,2) oldu. Çoklu ilaç kullanımı en belirgin mesane augmentasyonunda gözlemlendi (Şekil 3).

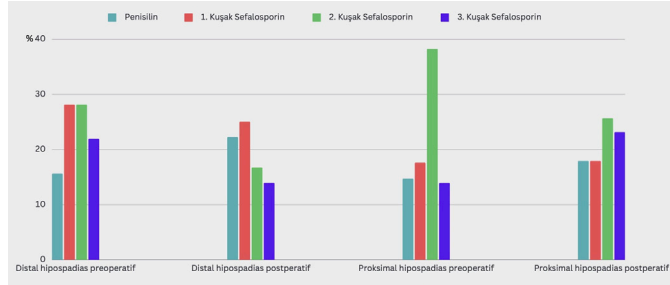
Ele gelmeyen testis nedeni ile laparoskopik eksplorasyon yapılanlarda %57,5 geleneksel orşiopeksilerde ise %37,5 oranında antibiyotik kullanımına evet denildi. Laparoskopik herni veya hidrosel onarımlarında %55 ve inguinal yaklaşımla fitik veya hidrosel onarımlarında %30 oranında katılımcı antibiyotik kullandığını belirtti.

Basit endoürolojik girişimlerde %62,5 çoğunlukla antibiyotik kullanma tercih edildi. Bununla birlikte basit endoürolojik

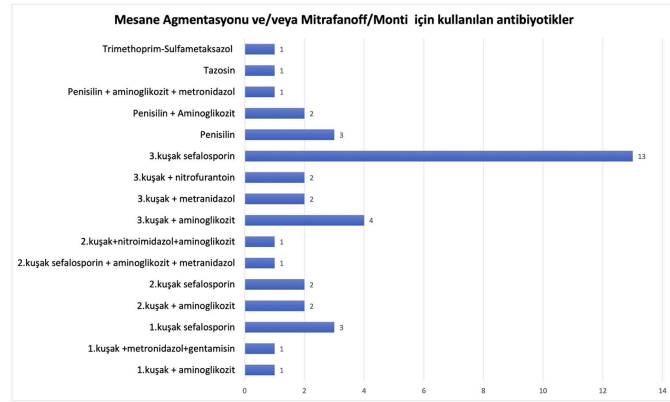
**Tablo 1: Evet-hayır sorularına verilen yanıtlar**

Antibiyotik kullanma oranları	Evet (%)	Hayır (%)
Distal hipospadias preoperatif/peroperatif	80	20
Distal hipospadias postoperatif	90	10
Proksimal hipospadias preoperatif/peroperatif	85	15
Proksimal hipospadias postoperatif	97,5	2,5
Pyeloplasti	95	5
Üreteroneosistostomi	97,5	2,5
Mesane augmentasyonu ve/veya Mitrafanoff/Monti	97,5	2,5
Orşidopeksi	37,5	62,5
Ele gelmeyen testis için tanısallaparakopi	57,5	42,5
Basit endoürolojik işlemler	62,5	37,5
İnguinal yaklaşımla kasık fıtığı, hidrosel onarımı	30	70
Laparoskopik kasık fıtığı, hidrosel onarımı	55	45
Hastanede florasında direnç gelişimi ile ilgili çalışma yapıldı mı?	37,5	62,5

işlemler antibiyotik kullanımında baskın tercihin en belirsiz olduğu soru oldu (Şekil 4). Katılımcıların %24'ü TMP-SMT, %24'ü üçüncü kuşak sefalosporin, %20'si ikinci kuşak sefalosporin, %16'sı penisilin ve yine %16'sı birinci kuşak sefalosporin kullanmayı tercih etti.



Şekil 1: Hipospadias ameliyatlarında tercih edilen antibiyotik türleri



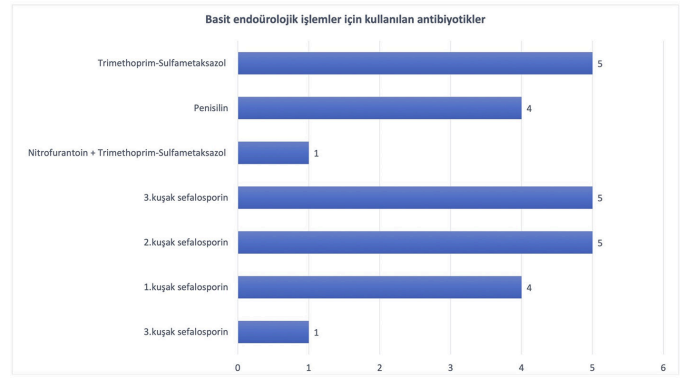
Şekil 2: Mesane augmentasyonunda kullanılan antibiyotik türleri



Şekil 3: Orşiopeksilerde antibiyotik kullananların dağılımı



Şekil 4: İnguinal yaklaşımla kasık fitiği ve hidrosel hastalarında antibiyotik kullananların dağılımı



Şekil 5: Endoürolojik girişimlerde kullanılan antibiyotikler

Günübürlük işlemler için çoğunlukla antibiyotik kullanılmamakla beraber kullanan katılımcılar penisilin veya 1. kuşak sefalosporini tercih etti.

## Tartışma

Çocuk Ürolojisi ameliyatlarından önce ve sonra kullanılan antibiyotik tercihleri, uygulama zamanları ve dozları kliniklere göre çeşitlilik göstermektedir. Antibiyotik tercihi; hastanın yaşı, açılan vücut boşluğu, ameliyat süresi, kateter veya dren kullanımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, hastanın bilinen bağışıklık durumu, daha önceki hastalardan edilen tecrübeye göre belirlenebilir (2). Genel olarak ameliyatı yapan cerrahın antibiyotik yapıp/yapmama ve yaparsa hangisini tercih etme yetkisi/sorumluluğu olduğu kabul edilmiş gibidir (3).

Cerrahi alan enfeksiyonları tüm sağlık-bakımı ilişkili enfeksiyonların üçte birini oluşturmaktadır. Ayrıca tüm önlemlere rağmen cerrahi alan enfeksiyonu gelişen olgularda mortalitenin %75 ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (4).

Temiz işlemlerde (yara yeri enfeksiyonu olmayan, gastrointestinal ve genitoüriner sisteme giriş yapılmadan kapatılan işlemler) genel olarak antibiyotik kullanımı gerekmediği kabul edilir, ancak bunun için bile 2022 yılında yayınlanan bir konsensusa göre protez cihazı kullanılan ve kasık ile perineal insizyon yapılan işlemler hariç tutulmuştur (5). Temiz kontamine işlemlerde genel olarak koruma amaçlı antibiyotik kullanımının uygun olacağı kabul edilir (5). Bu cerrahi grubuna obstrüksiyonlu veya obstrüksiyonsuz idrar yolu malformasyonları, taş hastalıkları ve iç veya dış kateter kullanılan işlemler dahil edilebilir (5).

Temel amaç postoperatif dönemde insizyon bölgesinde oluşabilecek kontaminasyonu önlemek değil, operasyon sırasında oluşabilecek bakteriyel kontaminasyonu önlemektir (6). Bu durumda profilaksi amaçlı verilen antibiyotiklerin postoperatif yirmi dört saatten daha fazla kullanılmaması gerekir. Bununla birlikte en sık yapılan yanlış uygulama postoperatif dönem enfeksiyon endişesi ile profilaksi sürelerinin uzun tutulmasıdır (6). Yaklaşık 250.000 pediatrik cerrahi prosedürün 5 yıllık

retrospektif incelemesi, profilaksi gerektiren çocukların yalnızca %82'sinin profilaksi aldığını ve hastaların %40'ının, hiçbir endike olmadığı halde profilaksi aldığını göstermiştir (7).

İdeal antibiyotik kullanımı için, doğru antibiyotik seçilmeli, en uygun yoldan, etkin dozda, optimum aralıklarla, uygun süreyle verilmeli ve doğru tanı sonrası başlanmalıdır. Doğru antibiyotik kullanımı için mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir enfeksiyon varlığı ve gelecekte bir enfeksiyon olasılığı araştırılmalıdır. Uygun antibiyotik kullanımı, hem nazokomiyal hem de endojen florada direnç gelişiminin önlenmesini sağlayacaktır (3). İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) tanısından önceki 30 gün içinde amoksisiline maruz kalma ile ampisilin ve amoksisiline klavulanta direnç ihtimalinde dört kat artış olduğu gösterilmiştir (8).

Seçilecek antibiyotik cerrahi alanın florasında olan ve etken olma ihtimali yüksek mikroorganizmalara karşı etkili, dar spektrumlu ve minimum yan etkiye sahip olmalıdır. Sefalosporinler tüm bu özelliklere sahiptir (9). Bununla birlikte, gram negatif bakteriler için aminoglikozid veya kinolon, anaerob bakteriler için metronidazol /ornidazol veya klindamisin kullanılabilir (10).

Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı rehberde çocuk ürolojisi ameliyatlarında (hipospadias, pyleoplasti, epispadias ve reflü ameliyatları...vb.) sefazolin (20-30 mg/kg İV) kullanılmasını önermektedir (11).

Bu çalışmada tüm ameliyat türleri birlikte değerlendirildiğinde en çok tercih edilen antibiyotik türü ise seftriakson olmuştur.

Amerikan Üroloji Derneği yönergeleri temiz cerrahi işlemlerde antibiyotik kullanımını sadece ilişkili risk faktörlerinin mevcut olduğu durumlarda önerir. Avrupa yönergeleri ise temiz prosedürler için rutin olarak antibiyotik kullanılmasını önermemektedir (12). Yapılan araştırmalara göre hastanede yatan hastaların yaklaşık %30'unda antibiyotik kullanılmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %45'inde rasyonel olmayan kullanım mevcuttur (3). Cai ve ark. (13) cerrahi işlemlerde koruma amaçlı antibiyotik uygularken Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarına uymanın postoperatif enfeksiyon oranını artırmadan antibiyotik kullanımını azalttığını ve aynı zamanda maliyet etkin olduğunu göstermiştir.

Perioperatif ilaç reaksiyonlarının görülme sıklığı 1/5 000-25 000 arasında değişmektedir ve bunların yaklaşık %6'sı mortal seyretmektedir (14,15). Antibiyotik ilişkili anaflaksi en ciddi yan etkilerden biridir ve %8-28 arasında görülmektedir (2). Bununla birlikte Hsieh ve ark. (2) yaptığı bir çalışmada pediatrik ürologların sadece %61'i antibiyotikle ilgili karar vermelerinde advers reaksiyonların önemli olduğunu belirtmişlerdir (16).

2020 yılında yayınlanan bir derlemede perioperatif antibiyotik kullanımları ve enfeksiyon hakkındaki yayınlar incelenmiş ve

çalışmaların %9'unda preoperatif, %34'ünde ise postoperatif antibiyotik kullanımının bildirildiği saptanmıştır (16). Enfeksiyon sıklıkları hakkında yazılmış 171 makalede bile antibiyotik tercihlerini belirtme oranı %57 olarak hesaplanmıştır (16).

Hipospadias onarımlarında perioperatif antibiyotik kullanımı, çalışmalarda bildirildiği gibi, yüksek yanlılık riski ve antibiyotiklerin komplikasyonları önlediğine dair düşük düzey kanıt gösteren bir meta analiz ile tartışma konusu olmuştur (17). 2022 yılında yayınlanan bir paneldeki konsensus sonucunda ise hipospadias onarımlarında sefazolin (30 mg/kg maks 2 gr İV) insizyondan önceki 30 dakika içerisinde uygulaması önerilmiştir. Ardından kateter çıkana kadar (>6 haftalık hastalarda 2 mg/kg trimethoprim sulfametaksazol oral) kullanılabilir (5).

Kim ve ark. (1) 2018 yılında yayınladıkları çalışmalarında; 2016 İngiliz Çocuk Ürolojisi Derneği (BAPU) ve 2017 Amerikan Çocuk Ürolojisi Derneği (AAPU) toplantılarında beş farklı senaryodan oluşan çoktan seçmeli bir anket uygulamışlar. Yüz yirmi altı katılımcının yanıtları değerlendirildiğinde; hipospadias cerrahisi için antibiyotik kullanma sorulduğunda %84 oranında, kateter veya stent bırakılan hipospadias ameliyatları sorulduğunda ise sırasıyla %81 ve %84 oranında antibiyotik kullanıldığını tespit etmişlerdir (1). Yine 2017 yılında Glaser ve ark. (18) yaptığı bir anket çalışmasında hipospadias cerrahisi yapılan hastalarda antibiyotik reçete etme sorgulanmış ve %78 oranında stent durduğu sürece antibiyotik kullanıldığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada da benzer olarak distal ve proksimal hipospadias ameliyatlarında ameliyat öncesi ve sonrası antibiyotik kullanma oranları %80 ile %97,5 arasında değişmektedir. Distal hipospadiasta, ameliyat sonrası 3-7 gün boyunca (%36,1 çoğunlukla) ve proksimal hipospadiasta ise sonda çıkana kadar (%51,3 çoğunlukla) ameliyat sonrası en sık tercih edilen yaklaşım olmuştur.

Ürolojik ameliyatlarda antibiyotik kullanımının sorgulandığı başka bir anket çalışmasında, preoperatif antibiyotik kullanımı, pyleoplastide %89, açık üreter reimplantasyonunda % 91, açık mesane rekonstrüksiyonu ameliyatlarında %97 olarak saptanmıştır (2). Bu çalışmada da benzer şekilde pyleoplasti yapılan hastalarda antibiyotik kullanma oranı %95, UNC ve mesane augmentasyonu ve/veya Mitrafanoff/Monti yapılan hastalarda %97,5 idi.

Yakın tarihlerde yapılmış iki farklı çalışmada stent kullanılan pyleoplasti hastalarında stent çıkarılana kadar proflaktik antibiyoterapi uygulanmasının faydaları incelenmiştir. Antibiyotik kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında idrar yolu enfeksiyonu görülmesi açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (19,20). Bu anket çalışmasında da üriner sistemin açıldığı işlemlerde antibiyotik kullanımı belirgin olarak daha yüksek gözlenmiştir.

Pediyatrik üroloji hastaları üzerinde yapılan bir çalışma tüm yara sınıflamalarında çok düşük (%0,8) oranda yara yeri enfeksiyonu sıklığı göstermiştir (21). Temiz prosedürlerde; antibiyotik kullanılması ile yara yeri enfeksiyonunda azalma arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır, yara yeri enfeksiyonlarının çoğu (tümünün antibiyotik aldığı) temiz kontamine yaralarda meydana gelmiştir (21). Sağlık Bakanlığı rehberine göre de sünnet ve inguinal herni gibi operasyonlardan önce hastanın risk faktörü yoksa antibiyotik kullanımı önerilmez (11). Son çalışmalar da temiz yaralarda (sünnet/sünnet revizyonları, penil deride deri köprüleri, kordi onarımları...vs gibi penis derisi ile ilgili işlemler, inguinal herni, inguinal veya skrotal orşiopeksiler, üretromeatoplasti,... vb.) antibiyotik uygulanmasını önermemektedir (5).

Çalışmalar pediyatrik fıtık onarımları ve orşiopeksilerde profilaktik antibiyoterapi uygulanmasının ortadan kaldırılmasını önermiş olsa da, küçük hasta grupları ve nadir de olsa postoperatif cerrahi yara yeri enfeksiyon insidansı, güçlü kanıt için daha büyük bir hasta kohortunu gerektirir (22).

Rensing ve ark. (12) 2018 yılında yayınladıkları çalışmalarında orşiopeksi yapılan hastalar geriye dönük incelenmiş ve cerrahi alan enfeksiyonunu önlemek için perioperatif antibiyotik kullanımı olası zararlarının faydalarından daha ağır olduğunu yazmışlardır. Bu ankette %37,5'lük oranda antibiyotik kullanılıyor olması endişe verici olabilir.

Bu çalışmada inguinal kesi ile yapılan fıtık, hidrosel ve orşiopeksi işlemlerinde diğer girişimlere göre en düşük oranda antibiyotik kullanımı saptanmıştır. Ancak yine de kullanan %30-37,5'lik bir grup mevcuttur (Şekil 3 ve 4). Katılımcıların yaklaşık üçte birinin temiz prosedürlerde bile antibiyotik kullanmasının gerekçelerinin daha ileri çalışmalarla irdelenmesi gerekmektedir.

Preoperatif tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu; cerrahi alan enfeksiyonu ve postoperatif idrar yolu enfeksiyonu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Herhangi bir ürolojik işlemden önce idrar yolu enfeksiyonu dışlanmalıdır (5).

İdrar tahlili ve kültürü, İYE durumunda uygun antibiyoterapinin düzenlemesi için taş tedavisi öncesi standart tetkik olarak kabul edilir (23). Ancak buna rağmen tedavi öncesinde steril idrar kültürü olan hastalarda bile enfeksiyöz komplikasyonlar ortaya çıkabilir (23). URS komplikasyonları araştırıldığında sepsis (%0,3) veya İYE (%0,95) gibi oldukça düşük oranlar bildirilmiştir (23).

Sağlık Bakanlığı Rehberi çocuk hastalarda, sistoskopi için risk faktörü yoksa antibiyotik kullanmaya gerek olmadığını ve litotripsi için ise sefazolin kullanımının yeterli olduğunu yazmaktadır (11). İleri yaşta ise endorölojik işlemlerde TMP-SMT, ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonlar tercih edilebilir (11). Başka bir çalışmada ise sistoskopi ve diğer endoskopik işlemlerde, ürolojik malformasyon veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü varlığında, trimethoprim

sulfametaksazol (2 mg/kg trimethoprim, oral, >6 haftalık hastalarda) ya da amoksisilin/klavulonik asit (50 mg/kg, oral/İV, amoksisilin) veya gentamisin (2,5 mg/kg İV/İM) kullanılması önerilmektedir (5).

Amerika'da yapılan bir anket çalışmasında, bu çalışmadan elde edilen sonuçlara (%62) benzer olarak endorölojik işlemlerden sonra antibiyotik kullanımı %50 olarak hesaplanmıştır (2). Ancak katılımcıların endorölojik işlemler sorulduğunda belirgin bir antibiyotik tercihinin olmadığını gözlemlenmiştir (Şekil 5).

## Sonuç

Dünyada olduğu gibi Türkiye'de de çocuk ürologları arasında, cerrahi öncesinde veya sonrasında profilaktik antibiyotik kullanımı hakkında fikir birliği yoktur. Genel olarak cerrahi profilaksi yaklaşımının literatürdeki önerilerden çok daha defansif olduğu söylenebilir. Bu konuda standardize edilmiş yaklaşımların belirlenebilmesi için kanıta dayalı, randomize kontrollü, geniş hasta gruplarını içeren çalışmalarla belirlenmiş net yönergelerin oluşturulması ve bu konuda cerrahların bilgilerinin güncellenmesi gerekmektedir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma öncesinde Ankara Üniversitesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 21.11.2022 tarih ve İ10-626-22 sayılı onay alındı

**Hasta Onayı:** Anket çalışmasıdır.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: N.K., A.M.Ç., G.G.B., Dizayn: N.K., A.A., U.A., A.M.Ç., G.G.B., Veri Toplama veya İşleme: N.K., E.E., U.A., A.M.Ç., G.G.B., Analiz veya Yorumlama: N.K., E.E., G.G.B., Literatür Arama: N.K., U.A., G.G.B., Yazan: N.K., G.G.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## References

- Kim JK, Chua ME, Ming JM, et al. Practice variation on use of antibiotics: An international survey among pediatric urologists. *J Pediatr Urol.* 2018;14:520-524.
- Hsieh MH, Wildenfels P, Gonzales ET Jr. Surgical antibiotic practices among pediatric urologists in the United States. *J Pediatr Urol.* 2011;7:192-197.
- Çelen MK. Antibiotic usage and surgical prophylaxis in pediatric urology. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 2016;30:80-84.
- Soyer T. Cerrahi alan enfeksiyon tanımlarında yenilikler ve profilakside güncel uygulamalar. *ANKEM Derg.* 2014; 28:156-161.
- Esposito S, Rigotti E, Argentiero A, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Urologic Procedures in Paediatric Patients: A RAND/UCLA Appropriateness Method Consensus Study in Italy. *Antibiotics (Basel).* 2022;11:296.

6. Aslan E, Özvatan TŞ, Özer D, et al. Bir üniversite hastanesinde cerrahi profilaksi uygulamalarının değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;38:7-11.
7. Cherry J, Kaplan SL, Demmler-Harrison GJ, et al. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases E-Book: 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences; 2013.
8. Edlin RS, Copp HL. Antibiotic resistance in pediatric urology. *Ther Adv Urol*. 2014;6:54-61.
9. Turan H. Cerrahi antimikrobiyal profilaksidede güncel öneriler. *Klimik Dergisi*. 2015;28:2-10.
10. Bratzler DW, Houck PM; Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005;189:395-404.
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. Cerrahi Profilaksi Rehberi.
12. Rensing AJ, Whittam BM, Chan KH, et al. Is surgical antibiotic prophylaxis necessary for pediatric orchiopexy? *J Pediatr Urol*. 2018;14:261.e1-261.e7.
13. Cai T, Verze P, Brugnolli A, et al. Adherence to european association of urology guidelines on prophylactic antibiotics: an important step in antimicrobial stewardship. *Eur Urol*. 2016;69:276-283.
14. Laxenaire MC. Epidemiology of anesthetic anaphylactoid reactions. Fourth multicenter survey (July 1994-December 1996). *Ann Fr Anesth Reanim*. 1999;18:796-809.
15. Lee CW, Castells MC. Perioperative anaphylaxis to cefazolin. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25:23-26.
16. Snyder E, Mohan C, Michael J, et al. Inclusion of surgical antibiotic regimens in pediatric urology publications: A systematic review. *J Pediatr Urol*. 2020;16:595.e1-595.e7.
17. Chua ME, Kim JK, Rivera KC, et al. The use of postoperative prophylactic antibiotics in stented distal hypospadias repair: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2019;15:138-148.
18. Glaser AP, Rosoklija I, Johnson EK, et al. Prophylactic antibiotic use in pediatric patients undergoing urinary tract catheterization: a survey of members of the Society for Pediatric Urology. *BMC Urol*. 2017;17:76.
19. Ferroni MC, Lyon TD, Rycyna KJ, et al. The role of prophylactic antibiotics after minimally invasive pyeloplasty with ureteral stent placement in children. *Urology*. 2016;89:107-111.
20. Vidovic S, Hayes T, Fowke J, et al. Pyeloplasty with ureteral stent placement in children: Do prophylactic antibiotics serve a purpose? *J Pediatr Urol*. 2022;18:804-811.
21. Ellett J, Prasad MM, Purves JT, et al. Post-surgical infections and perioperative antibiotics usage in pediatric genitourinary procedures. *J Pediatr Urol*. 2015;11:358.e1-6.
22. Vaze D, Samujh R, Narasimha Rao KL. Risk of surgical site infection in paediatric herniotomies without any prophylactic antibiotics: A preliminary experience. *Afr J Paediatr Surg*. 2014;11:158-161.
23. Schnabel MJ, Wagenlehner FME, Schneidewind L. Perioperative antibiotic prophylaxis for stone therapy. *Curr Opin Urol*. 2019;29:89-95.



# Endoscopic Balloon Dilation of Esophageal Strictures in Children with Esophageal Atresia: 19 Years' Experience

## Özofagus Atrezili Çocuklarda Özofagus Darlıklarında Endoskopik Balon Dilatasyonu: 19 Yıllık Deneyim

Ufuk Ateş, Ergun Ergün, Ege Ekiyor, Pari Khalilova, Meltem Bingöl Koloğlu, Aydın Yağmurlu, Ahmet Murat Çakmak, Gülnur Göllü

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** Endoscopic balloon dilation (EBD) is a frequently used method in the treatment of esophageal strictures in patients with esophageal atresia. The aim of this article is to convey our 19 years of experience in EBD performed in patients with esophageal atresia.

**Materials and Methods:** Thirty-seven patients with esophageal atresia who developed esophageal stricture and underwent EBD between 2003 and 2022 were included in the study. The number of EBD sessions, the time elapsed between dilations, the size of the dilated balloon, the development of complications after the procedure, additional surgical intervention and the follow-up periods were evaluated.

**Results:** In patients with esophageal atresia, EBD was performed at an average of 0.72-month (2 weeks-29 months) intervals, average of 3.3 months after the primary repair. EBD was performed only one time in 6 patients (16.2%), after the single procedure, the patients did not have clinical symptoms or need for dilation. Time between two last dilation procedure is 4.5 months (1-48). Esophageal perforation was seen in 7 cases (8.8%) and was managed with conservative treatment. In 14 of the patients, it was observed that the need for dilation was continued.

**Conclusion:** EBD is minimally invasive and safe method for esophageal strictures after primary esophageal atresia repair. It prolongs the time required for dilation with a higher success rate in anastomotic strictures. The optimal number of dilations should be determined and accompanying comorbidities should be treated primarily.

**Key Words:** Children, dilation, endoscopy, esophageal atresia, stricture

### Öz

**Amaç:** Endoskopik balon dilatasyonu (EBD), özofagus atrezili hastalarda özofagus darlıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu makalenin amacı, özofagus atrezili hastalarda uygulanan EBD'deki 19 yıllık deneyimimizi aktarmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 2003-2022 yılları arasında özofagus darlığı gelişen ve EBD uygulanan 37 özofagus atrezili hasta çalışmaya dahil edildi. EBD seans sayısı, dilatasyonlar arasında geçen süre, dilate balonun boyutu, işlem sonrası komplikasyon gelişimi, ek cerrahi girişim ve takip süreleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Özofagus atrezisi olan hastalarda primer onarımdan ortalama 3,3 ay sonra, ortalama 0,72 ay (2 hafta-29 ay) aralıklarla EBD uygulandı. Altı hastada (%16,2) sadece bir kez EBD uygulandı ve bu hastalarda klinik semptom veya dilatasyon ihtiyacı görülmedi. Son iki dilatasyon işlemi arasında geçen süre 4,5 aydı (1-48). Yedi olguda (%8,8) dilatasyon işlemi sonrası özofagus perforasyonu görüldü ve konservatif olarak tedavi edildi. Hastaların 14'ünde dilatasyon ihtiyacının devam ettiği görüldü.

**Sonuç:** EBD, özofagus atrezisi primer onarımı sonrası özofagus darlıkları için minimal invaziv ve güvenli bir yöntemdir. Anastomoz darlıklarında daha yüksek başarı oranı ile dilatasyonlar arası geçen süreyi uzatır. Optimal dilatasyon sayısı belirlenmeli ve öncelikle eşlik eden komorbiditeler tedavi edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar, dilatasyon, endoskopi, özofagus atrezisi, darlık

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ergun Ergün, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Türkiye

Phone: +90 538 037 04 73 E-mail: drergunergun@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8806-4022

Received/Geliş Tarihi: 16.09.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 21.03.2024



## Introduction

Esophageal strictures are seen due to different congenital and acquired etiologies in childhood and adolescence. Esophageal strictures, especially strictures developing in the anastomotic line, are the main complications after surgical repair of esophageal atresia.

It has been shown that esophageal stricture occurs in 18% to 50% of patients undergoing esophageal atresia repair (1).

The survival rate of infants born with EA has improved significantly, from 80% to over 95%, in recent years, despite this high rate of complication, with recent advances in surgical techniques and neonatal care (2).

In the treatment of strictures, open surgical methods, dilatation with bougie, dilatation with balloon catheter and fluoroscopic dilations are applied. It is accepted that minimally invasive surgery should be preferred more frequently, especially in pediatric patients. As a result of this approach, it has made open surgery much less preferable by highlighting bouginage and endoscopic dilatation in the treatment of esophageal strictures (3). Since the first successful Endoscopic balloon dilation (EBD) in children, many studies have compared bouginage and EBD in the treatment of esophageal strictures.

Bougie dilation was the first procedure widely available to dilate esophageal strictures. Since the first successful endoscopic dilation in the treatment of esophageal strictures, many studies have evaluated the results of EBD as an alternative to bouginage (4-6). In some studies comparing the two methods, it has been reported that, although there are no significant differences, EBD has a higher success rate and a lower complication rate and reduces the number of dilations (7-9). Fluoroscopy-guided EBDs under general anesthesia are becoming a more preferred method today (8,9).

The risk of complications such as perforations and the need for fluoroscopic balloon dilation increases in recurrent strictures. Complications caused by frequent exposure to anesthetic substances and psychological problems in children who have to enter the operating room frequently can also increase. This leads us to the use of agents such as steroids and mitomycin C which have been used to inhibit new collagen and stricture formation as conservative treatment. Recurrent strictures are also common in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) due to increased acid exposure. This shows the necessity of antireflux treatment in patients with esophageal atresia and GERD (10).

Strictures are performed at different frequencies and balloon sizes according to the need determined by the length, location, comorbidities differences also change the frequency of dilation,

complications and approaches to these complications. We have previously reported our clinical experience to demonstrate the efficacy and safety of fluoroscopic balloon dilation by evaluating the outcomes of patients undergoing fluoroscopic balloon dilation due to anastomotic stricture or corrosive ingestion (11).

The aim of this article is to present the experience of our clinic in fluoroscopic balloon dilation, which is accepted as a current and safe approach in the treatment of esophageal strictures with esophageal atresia, by presenting the results of 19 years.

## Materials and Methods

We retrospectively reviewed the medical records of 37 patients with esophageal atresia who underwent fluoroscopic balloon dilation at our institution between 2003 and 2022. The need for dilation of patients with suspected esophageal stricture was determined according to symptoms such as dysphagia score (simplified dysphagia severity rating scale), decreased tolerance depending on the consistency and caliber of the food pieces, and water soluble upper gastrointestinal (GI) contrast radiographies were deployed each esophageal atresia patient one week after primary repair, then when patients are symptomatic.

All of the patients' demographic features, primary diagnosis, additional diseases, level of stricture, total number of dilations, balloon sizes used in the first and last dilation, time between dilations, complications due to the procedure, gastrostomy opening, need for additional surgical procedure, therapeutic agent injection, trial of C-mac, preoperative upper GI contrast radiographies, time spent without the need for dilation, and the follow-up time were reported.

All the esophageal dilation procedures were performed by using upper GI flexible endoscopy with endotracheal intubation under general anesthesia by experienced surgical and anesthesia team. The informed consent form was obtained from the first-degree relatives of the patients.

The flexible endoscope (Olympus, Tokyo, Japan) is advanced through the mouthpiece and the balloon catheter (Boston Scientific, Cork, Ireland) was passed through the working channel of the endoscope. Then the balloon catheter was advanced through the stricture and balloon was inflated with radiopaque contrast solution. Before inflation, correct placement of the deflated balloon was checked fluoroscopically using an intraoperative mobile C-arm fluoroscopy machine which is compatible with the operating table. The length of the balloon was 5.5 cm, and the diameters range from 6 to 20 mm and were translucent in color. The balloon was inflated up to 4-10 atm pressure and kept inflated for 5 min. After confirming the persistence of the "waist" and it was both endoscopically and fluoroscopically safe, the diameter of the balloon was increased.

Appropriate balloon catheter size was selected by the surgeon by evaluating the patient's age, body weight, the severity of the esophageal stricture determined on the fluoroscopic image, and the balloon catheter sizes used in the patient's previous dilations. Usually the procedure lasted 15 to 20 minutes.

Antibiotic prophylaxis was not routinely given unless there were any complications. All patients underwent chest X-ray 2 hours after the procedure. If no pathological finding is detected in the patients examination and chest X-ray, the patients were started to feed orally with soft food and discharged 3-4 hours after the procedure. Upper GI contrast study was not performed routinely in asymptomatic patients. Patients with severe strictures were called back after 4-6 weeks. Symptom monitoring was recommended for patients with mild strictures and no need for dilation for more than 3 months.

## Results

Total of 37 patients who underwent fluoroscopy-assisted endoscopy dilation due to esophageal stricture between 2003 and 2022 were included in the study. The patients underwent fluoroscopy-assisted endoscopy dilation an average of 6 times per patient, with an average of 0.72 months between the first dilation and the last dilation procedure (Table 1).

In patients with esophageal atresia, dilation was performed at an average of 0.2 month (2 weeks-29 months) intervals, average of 3.3 months after the primary repair. Endoscopic dilation was performed only one time in 6 patients (16.2%), after the single procedure, the patients did not have clinical symptoms or need for dilation.

Patients were dilated with an average of 6-8 mm balloon catheter in the first procedure, and an average of 12-15 mm balloon catheter in the last procedure (Table 2). In 31 patients, larger size balloon catheter was used in repetitive procedures. Balloon dimensions could not be standardized because they differ according to patients age, degree of stricture.

No complication was seen in 86% of the patients after the procedures (n=32). Esophageal perforation after balloon dilation was seen in 4 cases (10.8%), anastomotic leakage in one case (2.7%). No additional surgery was performed after endoscopic dilation in any of the patients with esophageal atresia and all the complications managed with conservative treatment. Oral nutrition was stopped, parenteral nutrition was started, and broad-spectrum antibiotics were started after consultation with pediatric infectious diseases.

Segmental resection and primary anastomosis was performed in 2 patients (5.4%) and colonic interposition in 2 patients (5.4%) who did not benefit from endoscopic dilation. Gastric pull-up was performed in 2 patients (5.4%) with isolated esophageal atresia. The patients received antireflux treatment in the first year of their lives. Despite this, fundoplication surgery was performed on patients who developed GERD. Nissen fundoplication was performed in 4 patients with severe GERD. An average of 5 dilations were performed in 4 patients with accompanying GER, and it was observed that stricture also developed in the distal esophagus in these patients. Gastrostomy tube was totally inserted in two patients (5.4%) who could not be fed orally and had failed endoscopic dilation. Then, the gastrostomy tubes of the patients who did not need it were removed. Except for 4 patients, they are fed orally.

**Table 1: Patients, location of stricture, number of dilatations, balloon size, follow-up**

Pathology	Esophageal atresia	Epidermolysis bullosa	Caustic strictures	Cricopharyngeal bar	Achalasia	Aberrant subclavian artery
Patients (n)	37	21	14	4	2	1
Sex (F/M)	16/21	10/11	8/6	3/1	0/2	1/0
Location of the stricture (cm)	13.6*	15.1	21	10.3	32	15
Number of dilatation	6	5	18	4.7	1.5	7
Balloon size (first)	6-8	10-12	10-12	8-10	15-18	8-10
Balloon size (last)	12-15	15-18	18-20	12-15	18-20	18-20
Time between first and last dilatation (month)	0.72	3.8	2.3	1.6	0.3	2.2
Time between the last two dilatations (month)	2.9	6.5	5	5	6.5	8
Intralesional injection	5 (steroid)	-	11 (steroid (n=6); steroid and mitomycin C (n=5))	-	-	-
Follow-up (months)	43.6	59.2	52.2	35	53	29

\*: - Usually, the anastomosis, F/M: Female/male

	33 (89.1%)	18 (85.7%)	14 (100%)	3 (75%)	2 (100%)	1 (100%)
<b>Orally fed patient</b>						
<b>Additional surgery</b>	Reanastomosis - 2; colonic interposition - 2; gastric pull-up - 2; Gastrostomy - 10	Gastrostomy - 4	Gastrostomy - 3; colocin interposition - 1; stent - 1	Gastrostomy - 1	-	-
<b>Success rate, n (%)</b>	36 (92.3%)	13 (61.9%)	10 (71.4%)	3 (75%)	2 (100%)	1 (100%)
<b>Complications/treatment</b>	5 (perforation/ conservative)	-	2 (perforation/ conservative)	-	-	-
<b>Patients</b>	<b>Esophageal atresia</b>	<b>Epidermolysis bullosa</b>	<b>Caustic strictures</b>	<b>Cricopharyngeal bar</b>	<b>Achalasia</b>	<b>Aberrant subclavian artery</b>

Intralesional steroid injection was applied to the stricture area in the following fluoroscopic dilatation procedures in 5 patients who developed strictures in the early period and needed frequent dilatation. The injection was applied to 2 patients with the first endoscopic dilatation procedure, and 3 patients after an average of 3.8 (1-12) endoscopic dilatation sessions. After the injections, an average of 1.2 (2-3) endoscopic dilatations were performed. Triamcinolone acetonide (Sinecord®) was used for intralesional steroid injection at a dose of 0.5 mg/kg (total dose of 40 mg), divided into four equal amounts and injected in four quadrants of the esophagus at the proximal edges of the stricture before dilatation and the total number of injection sessions differed individually according to dysphagia relief.

The dilatation need of the patients was determined primarily according to the clinical symptoms. Upper GI contrast study was performed in all patients.

In the follow-ups, in one patient (2.7%), a total of 8 dilatation procedures were performed from January 2020 to August 2022. The clinical symptoms of the patient were evaluated and it was observed that the need for dilatation still continued. One patient with VACTERL association and one patient with Fallot Tetralogy died due to comorbidities.

## Discussion

Today, the development of minimally invasive surgery shows its effects in many areas. Major surgeries performed in the past are less preferred now. Treatment of resistant esophageal strictures was esophageal replacement (6,13,14). In this process, the colon is generally preferred (6,15). The size of the operation, the presence of several anastomoses in different places, the late

start of feeding; It creates both intraoperative and postoperative difficulties for these patients who already have malnutrition and generally developmental delay. One of the advantages of the procedure is that oral feeding is possible after two hours (16). In addition, it is more preferred especially for pediatric patients in terms of protecting the physiology and anatomy of another part of the intestinal system (3).

It is seen that intraoperative and postoperative complications in EBD are lower than other methods (3,15,17). The question of whether the dilatation procedure should be performed routinely or in symptomatic patients was evaluated by comparing the approaches of different centers from the study of Koivusalo et al. (18), and it was concluded that dilatation would be the right approach in case of symptom development.

This situation indirectly affects the length of hospital stay (8,19). Since the esophagus could not be visualized in dilatation with bougie, it was observed that the perforation was more (14,17,19,20). In esophageal replacement, anastomotic leakage, anastomotic stricture, mediastinitis, ileus etc. Complications such as these are seen, medical and surgical methods are preferred (3,15). Simultaneous endoscopic and fluoroscopic imaging of the esophagus in EBD reduces the complication rate.

When we look at the literature, the success rate of EBD is 92-100%; dilatation with bougie 87%; esophageal replacement appears to be 89% (4,19,21-23). In our study, 30 patients discontinued the follow-up due to the lack of clinical problems. The acceleration of anabolic processes, thanks to the sufficient calories they take in patients whose swallowing problem improves, causes weight gain, improvement of growth retardation and indirectly an increase in the quality of life (16).

When we look at current research, although there are many large series of publications, there are important topics of discussion. Inflating time of the balloon, reprocessing interval, necessity of contrast radiography before the procedure etc. Although new studies suggest that the balloon should be followed with swelling in the mean of 15 minutes, we think that earlier deflating at the upper end of the esophagus would be beneficial. This is important in order to avoid possible complications by preventing vagal compression. With endoscopic and fluoroscopic imaging, the inflation rate of the balloon can be easily evaluated and decided. We think that this is one of the reasons that reduces the complication compared to dilatation with bougie.

In the literature, it was observed that the recovery period after the development of damage to the esophageal lumen is 6-24 months (24). Recurrence of stricture can be prevented by endoscopic dilations performed at regular intervals during the remodeling process (25). In another literature, it was reported that it was necessary to wait 2 years before deciding that endoscopic dilatation had failed (26). Esophageal replacement can be performed if it is seen that the esophageal stricture continues and the time between dilatation procedures is not shortened although endoscopic dilatation procedures are performed at regular intervals for 2 years.

In the study of Pearson et al. (27), it was observed that anastomotic leakage and stricture, which is more common in the lower esophagus, developed in patients with GER disease. This shows that it is necessary to perform antireflux surgery in reflux patients who do not respond positively to medical treatment in order to reduce the need for dilatation (27).

In recent years, it has been shown that intralesional or topical drug (such as steroids) applications to the stricture area reduce the number of dilations, prolong the time between dilations and reduce the rate of application for esophageal replacement. (14,28-31). For the first time in 1995, steroid injection was shown to reduce stricture (30). Although a statistical comparison could not be made, the data obtained in this study are similar to other studies and support that early steroid use is more successful.

## Conclusion

Esophageal strictures are mostly seen at the anastomotic line in patients with esophageal atresia. The dilatation needs of patients and the location of esophageal strictures depends on the time of primary esophageal atresia repair, the type of esophageal atresia, and the experience of the operating surgeon. Although EBD is considered as the safest approach in the treatment of strictures, repetitive procedures increase the complication rate. The optimal number of dilations should be determined, accompanying comorbidities should be treated

primarily and the treatment success of experienced clinics should be evaluated.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The data of the study were retrieved from electronic patient record of hospital authority.

**Informed Consent:** Patient consent was waived by the Ethics Committee.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: U.A., E.E., M.B.K., A.Y., A.M.Ç., G.G., Concept: U.A., E.E., E.Ek., P.K., M.B.K., A.Y., A.M.Ç., G.G., Design: U.A., E.E., E.Ek., P.K., A.M.Ç., G.G., Data Collection or Processing: U.A., E.E., Analysis or Interpretation: U.A., E.E., E.Ek., P.K., M.B.K., A.Y., A.M.Ç., G.G., Literature Search: E.Ek., P.K., Writing: U.A., E.E., E.Ek., P.K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

## References

- Serhal L, Gottrand F, Sfeir R, et al. Anastomotic stricture after surgical repair of esophageal atresia: Frequency, risk factors, and efficacy of esophageal bougie dilations. *J Pediatr Surg.* 2010;45:1459-1462.
- Konkin DE, O'Hali WA, Webber EM, et al. Outcomes in Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1726-1729.
- Bicakci U, Tander B, Deveci G, et al. Minimally invasive management of children with caustic ingestion: Less pain for patients. *Pediatr Surg Int.* 2010;26:251-5.
- Tzolov T, Melnicharov M. Esophageal strictures in children. *Bulg Med.* 2001;9:11-12.
- Hoffer FA, Winter HS, Fellows KE, et al. The treatment of post-operative and peptic esophageal strictures after esophageal atresia repair. A program including dilatation with balloon catheters. *Pediatr Radiol.* 1987;17:454-458.
- Ko HK, Shin JH, Song HY, et al. Balloon dilation of anastomotic strictures secondary to surgical repair of esophageal atresia in a pediatric population: Long-term results. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17:1327-1333.
- Jayakrishnan VK, Wilkinson AG. Treatment of oesophageal strictures in children: A comparison of fluoroscopically guided balloon dilatation with surgical bouginage. *Pediatr Radiol.* 2001;31:98-101.
- Azizkhan RG, Stehr W, Cohen AP, et al. Esophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: An 11-year experience with fluoroscopically guided balloon dilatation. *J Pediatr Surg.* 2006;41:55-60.
- Lan LCL, Wong KKY, Lin SCL, et al. Endoscopic Balloon Dilatation of Esophageal Strictures in Infants and Children: 17 Years' Experience and a Literature Review. *J Pediatr Surg.* 2003;38(12):1712-1715.
- Michaud L, Gottrand F. Anastomotic strictures: Conservative treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(Suppl 1):18-19.
- Cakmak M, Boybeyi O, Gollu G, et al. Endoscopic balloon dilatation of benign esophageal strictures in childhood: A 15-year experience. *Dis Esophagus.* 2016;29:179-184.
- Koivusalo AI, Pakarinen MP, Lindahl HG, et al. Revisional surgery for recurrent tracheoesophageal fistula and anastomotic complications after repair of esophageal atresia in 258 infants. *J Pediatr Surg.* 2015;50:250-254.

13. Arnold M, Numanoglu A. Caustic ingestion in children—A review. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2017;26:95-104.
14. Tambucci R, Angelino G, De Angelis P, et al. Anastomotic strictures after esophageal atresia repair: Incidence, investigations, and management, including treatment of refractory and recurrent strictures. *Front Pediatr*. 2017;5:1-14.
15. Hamza AF, Abdelhay S, Sherif H, et al. Caustic esophageal strictures in children: 30 Years' experience. *J Pediatr Surg*. 2003;38:828-833.
16. Chang CH, Chao HC, Kong MS, et al. Clinical and nutritional outcome of pediatric esophageal stricture with endoscopic balloon dilatation. *Pediatr Neonatol*. 2019;60:141148.
17. Antoniou D, Soutis M, Christopoulos-Geroulanos G. Anastomotic strictures following esophageal atresia repair: A 20-year experience with endoscopic balloon dilatation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:464-467.
18. Koivusalo A, Turunen P, Rintala RJ, et al. Is routine dilatation after repair of esophageal atresia with distal fistula better than dilatation when symptoms arise? Comparison of results of two European pediatric surgical centers. *J Pediatr Surg*. 2004;39:1643-1647.
19. Lang T, Hümmer HP, Behrens R. Balloon dilation is preferable to bougienage in children with esophageal atresia. *Endoscopy*. 2001;33:329-335.
20. Weintraub JL, Eubig J. Balloon catheter dilatation of benign esophageal strictures in children. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:831-835.
21. Said M, Mekki M, Golli M, et al. Balloon dilatation of anastomotic strictures secondary to surgical repair of oesophageal atresia. *Br J Radiol*. 2003;76:26-31.
22. Foschia F, De Angelis P, Torroni F, et al. Custom dynamic stent for esophageal strictures in children. *J Pediatr Surg*. 2011;46:848-853.
23. Baird R, Laberge JM, Lévesque D. Anastomotic stricture after esophageal atresia repair: A critical review of recent literature. *Eur J Pediatr Surg*. 2013;23:204-213.
24. Robson MC, Barnett RA, Leitch IOW, et al. Prevention and treatment of postburn scars and contracture. *World J Surg*. 1992;16:87-96.
25. Mutaf BO. By Oktay Mutaf İzmir, Turkey. 1996;681-685.
26. Temiz A, Oguzkurt P, Ezer SS, et al. Long-term management of corrosive esophageal stricture with balloon dilation in children. *Surg Endosc*. 2010;24:2287-2292.
27. Pearson EG, Downey EC, Barnhart DC, et al. Reflux esophageal stricture—a review of 30 years' experience in children. *J Pediatr Surg*. 2010;45:2356-2360.
28. Di Nardo G, Oliva S, Passariello M, et al. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric Crohn's disease with stricture: A prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:1201-1208.29. Berger M, Ure B, Lacher M. Mitomycin C in the therapy of recurrent esophageal strictures: Hype or hope? *Eur J Pediatr Surg*. 2012;22:109-116.
30. Zein NN, Greseth JM, Perrault J. Endoscopic intralesional steroid injections in the management of refractory esophageal strictures. *Gastrointest Endosc*. 1995;41:596-598.
31. Hishiki T, Kouchi K, Saito T, et al. Successful treatment of severe refractory anastomotic stricture in an infant after esophageal atresia repair by endoscopic balloon dilation combined with systemic administration of dexamethasone. *Pediatr Surg Int*. 2009;25:531-533.

# The Impact of the COVID-19 Pandemic on Stress in Anesthesiology and Reanimation Specialists and Research Assistants

COVID-19 Pandemisinin Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanları ve Araştırma Görevlilerindeki Stres Üzerine Olan Etkisi

© Gözde Cingiz, © Menekşe Özçelik, © Süheyla Karadağ Erkoç, © Volkan Baytaş

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Türkiye

## Abstract

**Objectives:** In this study, we aimed to evaluate the change in anxiety levels of anesthesiology and reanimation physicians who worked in the initial fight against the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic in Türkiye while trying to understand the factors affecting the change in anxiety.

**Materials and Methods:** An online survey of two parts was conducted between December 2020 and March 2021. The first part included questions to identify the sociodemographic information, while the second part included the State-Trait Anxiety Scale Inventory.

**Results:** 19.2% (n=233) of 1210 anesthesiology and reanimation physicians responded to the questionnaire. The mean age of the participants was 37.61±9.36, and the survey was mainly answered by research assistants (39.4%) and specialists (39.4%). A negative significant relationship was found between age and the State (p=0.001) and the Trait Anxiety Scale (p=0.017). The State-Trait Anxiety Scale scores among research assistants differed significantly from those of professors (p=0.043 and p=0.039, respectively). The State Anxiety Scale scores were also significantly higher in participants in daily shifts than those who worked night shifts (p=0.011). The State-Trait Anxiety Scale scores of the participants living alone were significantly higher than those living with family and friends (p=0.003 and p=0.049, respectively).

**Conclusion:** Psychological care and treatment for anesthesiology and reanimation physicians, especially young research assistants and specialists living away from the support of their families during a pandemic becomes more important but is clearly neglected.

**Key Words:** Anesthesiologists, anxiety, COVID-19, pandemic, State-Trait Anxiety Scale survey

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, Türkiye'de koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisi ile ilk mücadelede görev alan anesteziyoloji ve reanimasyon hekimlerinin anksiyete düzeylerindeki değişimi değerlendirmeyi ve anksiyete değişimini etkileyen faktörleri ortaya çıkarmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2020 ve Mart 2021 tarihleri arasında iki bölümden oluşan çevrimiçi bir anket gerçekleştirildi. İlk bölümde sosyodemografik bilgileri belirlemeye yönelik sorular yer alırken, ikinci bölümde Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği Envanteri yer aldı.

**Bulgular:** Ankete 1210 anesteziyoloji ve reanimasyon hekiminin %19,2'si (n=233) yanıt verdi. Katılımcıların yaş ortalaması 37,61±9,36 olup anketi ağırlıklı olarak araştırma görevlileri (%39,4) ve uzmanlar (%39,4) yanıtladı. Yaş ile Durumluk (p=0,001) ve Sürekli Kaygı Ölçeği (p=0,017) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulundu. Araştırma görevlilerdeki Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği puanları, öğretim üyelerinin puanlarından anlamlı düzeyde farklıydı (sırasıyla p=0,043 ve p=0,039). Gece vardiyasında görev alan katılımcılarda Durumluk Kaygı Ölçeği puanları da gündüz vardiyasında görev alanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,011). Yalnız yaşayan katılımcıların Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği puanları, ailesi ve arkadaşlarıyla yaşayanlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla p=0,003 ve p=0,049).

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Gözde Cingiz, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Türkiye  
Phone: +90 505 705 82 37 E-mail: gosde89@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5759-5645

Received/Geliş Tarihi: 21.11.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 26.03.2024



**Sonuç:** Anesteziyoloji ve reanimasyon hekimlerinin psikolojik olarak desteklenmesi oldukça önemlidir fakat açıkça ihmal edildiği görülmektedir. Bu durum pandemi dönemi içerisinde aile desteğinden uzak kalmış, genç araştırmacıları ve uzmanlar için çok daha fazla önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anestezist, anksiyete, COVID-19, pandemi, Durumluk Sürekli Kaygı Ölçeği

## Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) caused the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic, which emerged in the Wuhan province of China in 2019. It caused approximately 770 million people to be infected and 7 million people to die, and according to the World Health Organization, the highest mortality and morbidity seen in recent years (1). The first case of COVID-19 in Türkiye was reported on March 9, 2020, and the first death due to it was on March 16, 2020 (1).

As in the rest of the world, healthcare professionals are one of the most affected groups as they undertook the most fundamental task in the initial fight against the COVID-19 pandemic and had to overcome many difficulties including, but not limited to, increased responsibilities, accumulated workload, unknowns about the use of personal protective equipment, inadequacy in their numbers leading to extended working hours in critical patient care, lack of adequate access to social support, and increased mortality and morbidity reported in media in this profession (2).

Anesthesiology and reanimation specialty is undoubtedly one of the specialties at the forefront of the fight against the COVID-19 pandemic. It can easily be assumed that stress and anxiety levels increased in anesthesiology and reanimation physicians working in intensive care units with a higher risk of viral exposure during the COVID-19 pandemic as they worked with patients infected or potentially infected with COVID-19 in operating rooms, performed invasive and non-invasive airway interventions on those patients, and were responsible for code blue applications including interventions of in-hospital cardiopulmonary arrest and peri-arrest situations (3). However, there is no report on the changes of anxiety levels of this group in Türkiye during the pandemic. Therefore, this descriptive study aimed to determine the anxiety experienced by anesthesiology and reanimation physicians due to the COVID-19 pandemic and reveal the factors affecting anxiety, ultimately to increase the awareness of anxiety and psychosocial changes affecting anesthesiologists due to the pandemic.

## Materials and Methods

The survey study was carried out in the Department of Surgical Medical Sciences, Anesthesiology and Reanimation at Ankara University, Faculty of Medicine, and was approved

by Ankara University, Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee with the decision number: İ10-652-20 on 27.11.2020. The questionnaire was conducted through the website SurveyMonkey® (SurveyMonkey, San Mateo, CA) and directed to the members of the Turkish Society of Anaesthesiology and Reanimation (TARD). The self-administered anonymous voluntary answers from anesthesiology and reanimation physicians were collected between December 2020 and March 2021.

The survey contained 36 questions consisting of two main parts and aimed to collect demographic data and identify the causes of anxiety among anesthesiology and reanimation physicians during the pandemic. The first part of the survey included multiple-choice or direct-answer questions to identify the sociodemographic information, occupational, health, and lifestyle characteristics, and changes in the working conditions of the participants during the COVID-19 pandemic. The second part of the questionnaire included the State-Trait Anxiety Scale Inventory to compare the changes in emotions and behaviors of anesthesiology and reanimation physicians during the pandemic (4). The State Trait Anxiety Scale Inventory is a test/questionnaire and shows the strength of a person's feelings of anxiety. State anxiety (S-anxiety) can be defined as fear, nervousness, discomfort, etc. and other situations resulting in the activation of the autonomic nervous system. This anxiety type refers to how a person is feeling at the time of a threat and is temporary (5).

Stress, worry, discomfort, etc. that one experiences on a normal daily basis can be defined as Trait anxiety (T-anxiety). This type of anxiety usually refers to how people react to typical situations that can be experienced daily (6). This inventory is made up of 40 questions and differentiates between a person's state anxiety and their trait anxiety. The inventory separates the two forms of anxiety and both forms are given 20 separate questions.

The results were evaluated to correspond to a value between 20 and 80 points, with a high score indicating a high level of anxiety. The information obtained from the survey was used only for scientific purposes and was not shared with third parties.

## Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). G\*Power program was used for power analysis to determine the number of samples to be used to determine the effect on changes in stress levels. When the sample size of the difference between physicians with the title



of research assistant, Specialist Dr., Lecturer Dr., Assoc. Prof. Dr. and Prof. Dr. in terms of Trait Anxiety Scale score was taken as 0.25 (medium) and the sample calculation was performed using One Way ANOVA test with a power of 0.80 at 0.05 significance level, a minimum sample of 200 people was found sufficient for the study. No similar study was found in the literature at the time of this study, therefore analysis was performed as mentioned above.

Qualitative variables were presented as percentages, and quantitative variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation and median (minimum-maximum). The Mann-Whitney U test was used to compare non-normally distributed qualitative variables, and the Kruskal-Wallis test was used for non-normally distributed quantitative variables. Pearson's correlation coefficient was used for normally distributed groups, whereas Spearman's correlation analysis was conducted for non-normally distributed variables. Differences were considered statistically significant for p-values less than 0.05.

## Results

A total of 1210 anesthesiology and reanimation physicians were reached through TARD in early December 2020. Responses were received from 233 participants between December 2020 and March 2021. The response rate of this voluntary survey was 19.2%.

Sociodemographic factors and occupational, health, and lifestyle characteristics of the anesthesiology and reanimation physicians who participated in the study were given in Table 1. Accordingly, the mean age of the participants was  $37.61 \pm 9.36$ . 59.9% (n=133) were female, and 40.1% (n=89) were male. More than half of the participants were married (57.8%, n=133), and 47.8% (n=110) had at least one child. The survey was answered mainly by research assistants (39.4%, n=87) and specialists (39.4%, n=87), and only 16 of the participants (7.2%) were professors. The mean working period as an anesthesiology and reanimation physician was  $10.48 \pm 8.08$  years. Half of the participants worked in a university hospital (49.7%, n=98), and the other half worked in public (17.8%, n=35) or training and research (24.4%, n=48) hospitals. The mean number of beds in intensive care units in these hospitals was  $32.94 \pm 24.00$ . The number of people monitoring COVID-19-positive patients in the operating room or intensive care unit was 91.6% (n=197). The mean number of COVID-19-positive patients the study participants had contacted was  $207.18 \pm 326.39$ . Only a small number of the participants of the study were on paid/unpaid leave during the pandemic (1.4%, n=3) or working from home (1.0%, n=2), and the rest of them were either at normal working (57.5%, n=119) or worked with flexible working hours (40.1%, n=83).

Table 2 summarizes the questions and answers related to the changes in consumption habits and daily lifestyle during the COVID-19 pandemic. More than half of the participants (52.7%, n=123) stated the loss of the habit of going out due to concern about being infected with the virus. The rate of participants who avoided physical contact with their friends was also high (51.9%, n=121). The rate of the anesthesiology and reanimation physicians taking a shower every time they came home was 45.4% (n=106), and the rate of the participants who stated that they separated their personal cleaning materials from other family members was 34.7% (n=81). The increase in online shopping ranked first among the answers regarding shopping habits with 63.9% (n=149). Most participants stated they had stopped doing sports (40.7%, n=95), and only 17 (7%) stated that they continued regular exercise at home. The rate of those who stated that their sleeping patterns were disrupted during the pandemic was 45.4% (n=106), and the ratio of those who stated that their eating habits were disrupted was 18.4% (n=43).

The relationship between the State-Trait Anxiety Scale scores and quantitative variables is given in Table 3. Accordingly, a negative significant relationship was found between age and the State Anxiety Scale ( $r=-0.240$ ,  $p=0.001$ ). A similar relationship was also found between time spent as an anesthesiology and reanimation physician and the State Anxiety Scale ( $r=-0.290$ ,  $p=0.002$ ). There was a negative significant relationship between age and the Trait Anxiety Scale ( $r=-0.178$ ,  $p=0.017$ ).

Table 4 shows the relationship between the State-Trait Anxiety Scale scores and qualitative variables. The highest mean of the State Anxiety Scale was among research assistants ( $52.11 \pm 9.23$ ), and the lowest was found in the participants with a professor title ( $44.73 \pm 10.15$ ). The difference in the State Anxiety Scale score between these two titles was statistically significant ( $p=0.043$ ). A similar result was obtained in the Trait Anxiety Scale evaluation ( $46.81 \pm 10.24$  vs.  $39.21 \pm 7.84$ ,  $p=0.039$ ). The State Anxiety Scale scores of anesthesiology and reanimation physicians who worked only during the day were significantly higher than those who worked night shifts ( $47.17 \pm 7.98$  vs.  $51.20 \pm 8.62$ ,  $p=0.011$ ). The State Anxiety Scale scores of the participants who stated that their weekly working hours changed during the COVID-19 pandemic were significantly higher than those whose weekly working hours decreased ( $52.25 \pm 9.48$  vs.  $47.29 \pm 7.43$ ,  $p=0.018$ ). There was a significant difference ( $p=0.02$ ) between the mean State Anxiety Scale scores of the participants who stated that their cigarette and/or alcohol consumption increased during the pandemic ( $53.91 \pm 8.67$ ) and those who stated no change ( $49.40 \pm 8.53$ ). While the mean State Anxiety Scale score for the anesthesiology and reanimation physicians who were concerned about being re-infected with COVID-19 was  $51.18 \pm 8.20$ , the mean score for those who did not have this concern was  $44.71 \pm 9.14$  ( $p=0.001$ ). The Trait Anxiety Scale of the participants having

Table 1: Sociodemographic factors and occupational, health, and lifestyle characteristics of anesthesiology and reanimation physicians participated in the survey		
Characteristics		
Age (year)	Mean $\pm$ SD	37.61 $\pm$ 9.36
	Median (min-max)	34 (23 – 63)
Gender, n (%)	Male	89 (40.1)
	Female	133 (59.9)
Marital status, n (%)	Married	133 (57.8)
	Unmarried	89 (42.2)
Parenthood, n (%)	Yes	110 (47.8)
	No	111 (50.2)
Professional title, n (%)	Research assistant	87 (39.4)
	Specialist	87 (39.4)
	Assistant professor	13 (5.9)
	Associate professor	18 (8.1)
	Professor	16 (7.2)
Time spent as an assistant (year)	Mean $\pm$ SD	4.02 $\pm$ 2.97
	Median (min-max)	4 (0.5-20)
Time spent as a specialist (year)	Mean $\pm$ SD	10.48 $\pm$ 8.08
	Median (min-max)	10 (0.25-30)
Workplace, n (%)	Public hospital	35 (17.8)
	University hospital	98 (49.7)
	Training and research hospital	48 (24.4)
	Private hospital	12 (6.1)
	Foundation university hospital	3 (1.5)
	Affiliated training and research hospital	1 (0.5)
Number of intensive care beds	Mean $\pm$ SD	32.94 $\pm$ 24.00
	Median (min-max)	30 (1-180)
Status of COVID-19 patients monitored in operating room or intensive care unit, n (%)	Yes	197 (91.6)
	No	18 (8.4)
Number of COVID-19 patients contacted	Mean $\pm$ SD	207.18 $\pm$ 326.39
	Median (min-max)	100 (1-2000)
Working style during pandemic, n (%)	At home	2 (1.0)
	Normal	119 (57.5)
	With flexible hours	83 (40.1)
	Paid/unpaid leave	3 (1.4)
Working hours, n (%)	Day	47 (22.7)
	Day and night	160 (77.3)
Change in weekly working hours during the pandemic, n (%)	Changed	59 (28.5)
	Not changed	49 (23.7)
	Increased	59 (28.5)
	Decreased	40 (19.3)
Having a chronic disease, n (%)	None	167 (80.3)
	Have one or more	41 (19.7)
Regular exercise, n (%)	Yes	50 (24.6)
	No	153 (75.4)

Table 1: Continued		
Smoking, n (%)	Yes	49 (24.1)
	No	154 (75.9)
Alcohol consumption, n (%)	Yes	104 (51.2)
	No	99 (48.8)
Increase in smoking and/or alcohol consumption during the pandemic, n (%)	Yes	62 (38.5)
	No	99 (61.5)
History of COVID-19 in a first-degree relative, n (%)	Yes	84 (42.2)
	No	115 (57.8)
Worry about being re-infected with COVID-19, n (%)	Yes	170 (85.4)
	No	29 (14.6)
Type of residence before the pandemic, n (%)	Alone	42 (21.1)
	With family or friends	157 (78.9)
Moving to a separate residence during the pandemic, n (%)	Yes	34 (18.5)
	No	150 (81.5)
Wish to return the previous residence status after the pandemic, n (%)	Yes	37 (66.1)
	No	19 (33.9)
State Anxiety Scale score	Mean $\pm$ SD	50.23 $\pm$ 8.60
	Median (min-max)	50 (24 - 77)
Trait Anxiety Scale score	Mean $\pm$ SD	44.55 $\pm$ 8.99
	Median (min-max)	45 (21 - 76)

SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum

this concern was  $45.04 \pm 8.86$ , while that of those who did not was  $41.44 \pm 9.53$  ( $p=0.033$ ). It was revealed that the mean State Anxiety Scale score of the participants living alone before the pandemic was higher than the mean of those living with family and friends ( $53.80 \pm 8.70$  vs.  $49.24 \pm 8.37$ ,  $p=0.003$ ). Regarding the Trait Anxiety Scale, the mean score of those living alone was  $46.73 \pm 10.33$ , while the mean score of those living with family and friends was  $43.91 \pm 8.54$  ( $p=0.049$ ). While the mean Trait Anxiety Scale score was  $43.42 \pm 8.30$  in people with children, it was  $45.66 \pm 9.54$  in people without children ( $p=0.050$ ).

## Discussion

Anesthesiology and reanimation physicians are among the forefront fighters against the COVID-19 pandemic. The studies before and after the COVID-19 pandemic reported increased mental stress and anxiety in healthcare workers, including anesthesiologists, in different countries resulting from extended and intense working hours, difficulty in clinical work, fear of harming the patient, and a heavy burden of professional responsibilities (2,7-16). A cross-sectional study evaluating the mental health of 237 anesthesiologists across India indicated that 45.8% of participants exhibited anxiety while 73.1% of participants showed depression (12). Among 6331 Chinese anesthesiologists, 52.7% were reported having depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder (14). Emotional exhaustion among 1,009 Italian anesthesiologists, where 65%

of participants were females, and the mean age was  $43.85 \pm 10.75$  years, was found to be 30.5% of the participants (16). A study of the mental health of in-training anesthesiology residents in the United States showed the prevalence of depression, anxiety, stress, and burnout as 42%, 24%, 31%, and 71%, respectively (11).

Although some studies mention the increase in anxiety levels of healthcare professionals in general (3,17-20), there is no data on the effect of the pandemic on the anxiety levels of anesthesiology and reanimation physicians in Türkiye. The results obtained in this descriptive study proved an increase in anxiety levels among anesthesiology and reanimation physicians during the COVID-19 pandemic in Türkiye, especially among young physicians who worked as research assistants or specialists, worked night shifts, and lived alone. Similarly, the increase in smoking and/or alcohol consumption and concern about re-infection were found to be related to higher levels of anxiety. The results are parallel to a similar study performed with Egyptian anesthesiologists where, among 150 participants, continuous working shifts and young age were reported to be associated with higher stress scores (9). A more recent study with a total of 795 anesthesiologists also showed that longer daily working time was associated with the prevalence of depression and anxiety, which is negatively associated with age (10).

From the first day of the pandemic, when the effects and consequences of the COVID-19 infection was still unknown,

<b>Table 2: Consumption habits and changes in daily lifestyle of the anesthesiology and reanimation physicians during the COVID-19 pandemic</b>	
<b>Options</b>	<b>n (%)</b>
No change in going out habits	7 (0.3)
Hesitant to go out for fear of contracting the virus	123 (52)
Warns when sees that social distance rules are not followed	68 (29.1)
Not physically getting together with friends	121 (51.9)
Maintaining social contact with people in the presence of a mask	48 (20)
Always keep disinfectant/cologne in his/her bag	105 (45)
Believing that a surgical mask is enough to go out	116 (49.7)
Using FFP2 – FFP3 – N95 mask when going out	48 (20.6)
Need to use mask outside of mandatory situations	63 (27)
Taking a shower when coming home	106 (45.4)
Separating personal cleaning items (comb, towel, cream etc.) from family members	81 (34.7)
Cleaning the places touched with bleach	19 (8)
Washing the vegetables and fruits with vinegar/ baking soda	48 (20.6)
Making bread at home instead of buying	16 (6)
Thinking that grocery shopping increased more on days when there was a curfew	35 (15)
Thinking that unnecessary shopping increased during curfew	47 (20)
An increased amount of online shopping	149 (63.9)
Thinking that wiping/washing durable consumables is sufficient	67 (28.7)
Using durable consumables by washing them	0 (0)
Thinking that it is sufficient to use durable consumables after ventilating	33 (14.1)
Feeling uncomfortable for not sporting	95 (40)
Stating to be more vigorous by maintaining a sports routine at home	17 (7)
Feeling bad about being inactive for too long	104 (44.6)
Sleep patterns disturbed during the pandemic	106 (45.4)
Cannot sleep at night from worrying about COVID-19	28 (12)
Eating habits disrupted due to worrying about COVID-19	43 (2.4)
Thinking that sharing personal concerns about COVID-19 with someone relieves	70 (4.0)
COVID-19: Coronavirus disease-2019	

senior residents, attendings and professors all took an active part. In order to perform fast and effective intubation on patients with an unknown status of infection, and for the safety of doctors performing these interventions, physicians with less experience and less time spent in this expertise took less duty on these tasks. To reduce exposure and to provide a safer workplace, experienced physicians served more in this field.

The decrease in the State-Trait Anxiety Scale scores with age and the increase with time spent in the profession can be explained as maturity increases with age and medical experience through the years unquestionably reduces anxiety (Tables 3 and 4). Accordingly, the State-Trait Anxiety Scale scores of research assistants were the highest among the survey participants with varying professional titles, and that of professors was the lowest. These results indicated that the experience gained in the profession is a very important factor in a person's ability to cope with stress and anxiety, even if there is a pandemic that creates great chaos in the world. Anesthesiology and reanimation research assistants are usually the primary caregivers in clinics for COVID-19 patients, especially in universities and training and research hospitals, and they play an active role in diagnosis and treatment. These undoubtedly resulted in increased levels of workload and anxiety about being infected by COVID-19. Similarly, a cross-sectional survey study performed in a hospital with tertiary intensive care among the specialist assistants and nurses working in intensive care reported that 23.1% of the participating physicians and 54.3% of the assistant physicians had moderate or severe anxiety (19). The fact that most services, such as invasive procedures, daily physical examinations, and patient care in intensive care conditions, are performed under the supervision of an assistant physician or by the assistant physician him/herself, can explain the increased stress level of this group of physicians during the pandemic, unlike other doctors caring for COVID-19 patients (21).

The results also indicated that one of the highest State Anxiety Scale score averages belonged to the participants whose working patterns changed and who worked day and night shifts during the COVID-19 pandemic (Tables 3 and 4). Shift work, especially night shifts, is a type of work that has devastating effects on health by disrupting the circadian rhythm, which eventually decreases the quality of life (22). In a study conducted by Costa et al. (23), the sleep quality of life and attention problems of resident physicians were evaluated, and it was stated that attention analyses, reaction times, and error rates were significantly higher in anesthesiologists.

The participants of the survey indicated increased levels of smoking and/or alcohol consumption during the COVID-19 pandemic (Tables 3 and 4). Similarly, the results of an e-survey applied to doctors from 4 different departments in hospitals with different COVID-19 burdens, including emergency service, anesthesiology, infectious diseases, and intensive care, reported that 25% of the participants felt more anxious during the COVID-19 pandemic, 20% increased their alcohol consumption, and 5% increased their tobacco consumption (8).

The results of this study indicated that worrying about the risk of re-infection with COVID-19 significantly increased state anxiety levels and was statistically significant in terms of the

**Table 3: Relationship between the state-trait anxiety scale scores and quantitative variables**

Variables	State anxiety scale		Trait anxiety scale	
	Correlation coefficient	p-value	Correlation coefficient	p-value
Age	-0.240	0.001	-0.178	0.017
Time spent as an assistant	-0.004	0.973	0.151	0.192
Time spent as a specialist	-0.290	0.002	-0.135	0.174
Time worked in current position	-0.072	0.328	-0.122	0.104
Number of intensive care beds	-0.028	0.736	0.015	0.854
Number of COVID-19 patients contacted	0.115	0.120	-0.143	0.060

COVID-19: Coronavirus disease-2019

**Table 4: Relationship between the state-trait anxiety scale scores and qualitative variables**

Variables Mean ± SD		State Anxiety Scale			Trait Anxiety Scale		
		Median (min-max)	p-value	Mean ± SD	Median (min-max)	p-value	
Gender	Male	48.79±9.12	49 (24-66)	0.124 <sup>a</sup>	43.24±9.17	43.5 (21-64)	0.236 <sup>a</sup>
	Female	51.17±8.17	51 (36-77)		45.33±8.79	45 (26-76)	
Marital status	Unmarried	52.02±8.68	52.5 (36-74)	0.078 <sup>a</sup>	46.28±9.48	47 (21-69)	0.065 <sup>a</sup>
	Married	49.44±8.48	50 (24-77)		43.75±8.68	44 (24-76)	
Parenthood	No	51.34±8.73	52 (36-74)	0.096 <sup>a</sup>	45.66±9.54	47 (21-69)	<b>0.050<sup>a</sup></b>
	Yes	49.16±8.39	50 (24-77)		43.42±8.30	44 (24-76)	
Professional title	Research assistant	52.11±9.23	51.5 (33-77)	0.043 <sup>b</sup>	46.81±10.24	47 (21-76)	0.039 <sup>b</sup>
	Specialist	50.40±7.27	51 (34-65)		43.84±7.90	44 (26-69)	
	Assistant professor	46.25±8.97	43 (36-60)		42.20±5.55	44.50 (31-48)	
	Associate professor	48.53±6.50	50 (36-61)		43.00±7.14	45 (30-54)	
	Professor	44.73±10.15	45 (24-62)		39.21±7.84	40.5 (24-51)	
Workplace	Public hospital	50.54±7.08	50 (40-63)	0.243 <sup>b</sup>	45.73±8.56	45 (26-67)	0.920 <sup>b</sup>
	University hospital	50.67±8.59	50.5 (33-74)		44.38±9.07	44.5 (21-66)	
	Training and research hospital	49.15±7.93	49 (24-66)		45.24±7.85	45.5 (24-68)	
	Other	55.07±10.82	58 (36-77)		47.20±13.90	45 (26-76)	
Status of COVID-19 patients monitoring in operating room or intensive care unit	No	48.24±7.40	48 (36-59)	0.326 <sup>a</sup>	43.47±7.73	42 (29-62)	0.568 <sup>a</sup>
	Yes	50.42±8.73	50 (24-77)		44.63±9.14	45 (21-76)	
Working style during the pandemic	At home	50±0.0	50 (50-50)	0.920 <sup>b</sup>	48.00±0.0	48 (48-48)	0.832 <sup>b</sup>
	Normal	50.48±9.03	50 (24-77)		44.46±9.35	45 (21-76)	
	Flexible hours	49.94±8.18	50 (34-74)		44.55±8.71	44 (27-67)	
	Paid/unpaid leave	47.50±7.78	47.5 (42-53)		48.00±0.0	48 (48-48)	
Working hours	Day	47.17±7.98	48.50 (24-64)	0.011 <sup>a</sup>	43.74±7.71	45 (24-62)	0.557 <sup>a</sup>
	Day and night	51.20±8.62	51 (32-77)		44.78±9.40	45 (21-76)	
Change in weekly working hours during the pandemic	Changed	52.25±9.48	53.50 (36-77)	0.018 <sup>b</sup>	45.44±10.69	45 (21-76)	0.534 <sup>b</sup>
	Not changed	48.29±8.64	48 (32-66)		43.23±8.10	42 (28-62)	
	Decreased	47.29±7.43	49 (24-61)		43.77±8.14	45 (24-60)	
	Increased	51.87±7.77	51 (36-66)		45.27±8.60	46 (26-68)	

Variables		State Anxiety Scale			Trait Anxiety Scale		
		Mean ± SD	Median (min-max)	p-value	Mean ± SD	Median (min-max)	p-value
Having a chronic disease	No	50.70±8.59	50 (32-77)	0.314 <sup>a</sup>	44.81±9.08	45 (26-76)	0.775 <sup>a</sup>
	Yes	48.51±8.63	50 (24-63)		43.44±8.82	45 (21-61)	
Regular exercise	No	50.84±8.42	51 (32-77)	0.098 <sup>a</sup>	45.05±8.45	45 (26-76)	0.193 <sup>a</sup>
	Yes	48.20±9.15	48 (24-69)		42.91±10.56	44 (21-68)	
Smoking	No	49.67±8.62	50 (24-74)	0.103 <sup>a</sup>	45.01±8.83	45 (21-69)	0.196 <sup>a</sup>
	Yes	51.96±8.60	53 (33-77)		43.07±9.53	43 (28-76)	
Alcohol consumption	No	49.42±8.59	50 (33-77)	0.112 <sup>a</sup>	43.99±8.47	44 (26-76)	0.303 <sup>a</sup>
	Yes	50.96±8.68	52 (24-69)		45.03±9.50	46 (21-69)	
Increase in smoking and/or alcohol consumption during the pandemic	No	49.40±8.53	50 (24-74)	0.002 <sup>a</sup>	44.85±8.88	45 (24-68)	0.884 <sup>a</sup>
	Yes	53.91±8.67	55 (36-77)		45.13±10.45	45 (21-76)	
History of COVID-19 in a first-degree relative	No	50.99±8.30	51 (33-77)	0.166 <sup>a</sup>	45.22±9.06	45 (21-76)	0.418 <sup>a</sup>
	Yes	49.15±9.02	49 (24-74)		43.59±8.93	44 (24-67)	
Worry about being re-infected with COVID-19	No	44.71±9.14	43 (24-63)	0.001 <sup>a</sup>	41.44±9.53	41 (24-67)	0.033 <sup>a</sup>
	Yes	51.18±8.20	51 (33-77)		45.04±8.86	45 (21-76)	
Type of residence before the pandemic	Alone	53.80±8.70	53 (36-74)	0.003 <sup>a</sup>	46.73±10.33	47.5 (21-69)	0.049 <sup>a</sup>
	With family or friends	49.24±8.37	49 (24-77)		43.91±8.54	44 (24-76)	
Moving to a separate residence during the pandemic	No	49.31±8.53	49.5 (24-77)	0.073 <sup>a</sup>	44.01±9.03	45 (21-76)	0.261 <sup>a</sup>
	Yes	52.13±7.30	52 (39-64)		46.75±8.56	45.5 (30-69)	
Wish to return the previous residence status after the pandemic	No	53.89±8.24	54 (39-66)	0.251 <sup>a</sup>	47.59 ± 8.31	48 (30-64)	0.110 <sup>a</sup>
	Yes	51.03±6.64	51 (38-61)		44.53±8.29	44 (28-69)	

<sup>a</sup>: Mann-Whitney U test. <sup>b</sup>: Kruskal-Wallis H test.

SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum, COVID-19: Coronavirus disease-2019

Trait Anxiety Scale (Tables 3 and 4). It can be concluded that people, in general, have a fear of being infected with this disease again, especially if they are faced with a highly contagious disease that has severe complications and has unknowns about methods of protection and vaccination.

The State and the Trait Anxiety Scale scores obtained in this study were significantly higher in people living alone (Tables 3 and 4). It is clear that one of the most powerful weapons in coping with stress is family, as it is of great importance in providing social support to the person (21,24) and living alone itself is a positive predictor of stress (25). A study conducted via an online survey performed with 310 healthcare professionals revealed that stress and anxiety symptoms were more common in people who were less psychologically prepared and lacked family support (26). A study among 200 healthcare personnel reported that those who stayed away from their families for fear of infecting them were associated with higher anxiety scores (27).

Another result obtained was that there was no significant difference between men and women in terms of anxiety and that being married or single had no effect on the State or the

Trait Anxiety Scale (Table 4). Some studies show the opposite of the results obtained from this study. In a study conducted by Huang et al. (28), among 230 healthcare workers, 23.04% showed symptoms of anxiety disorder, and 27.39% showed symptoms of stress disorder. These symptoms were observed significantly more in women than men and nurses than doctors during the COVID-19 pandemic. Similarly, a study in Türkiye with 291 healthcare workers showed that women's anxiety state was significantly higher than men's (3). There are also reports indicating that stress and anxiety symptoms were more common in female healthcare workers with poor sleep quality (26), and being female and single is associated with higher anxiety scores among physicians (2). In a study conducted with anesthesiology and reanimation physicians, anxiety levels were significantly higher in women, those who were married, those who lived alone due to isolation, those who had increased working hours, and those who feared infecting their relatives with the virus (29). These different results indicate that more comprehensive studies should be conducted with different scales to understand the effects causing stress and anxiety in anesthesiology and reanimation physicians.

## Study Limitations

This study has a few limitations. The first one is the short duration of the study between December 2020 and March 2021. Data were collected based on self-administered anonymous voluntary answers from anesthesiology and reanimation physicians of only the TARD members, which limits the number of participants to the region in which we live. Also, physicians participating in the study and answering the questionnaire were not categorized regarding the hospital they work at and the number of patients they see on a daily basis. Therefore, the small sample size and experience and workload of physicians working at different hospitals may limit the statistically significant differences observed in this study. Furthermore, the survey was restricted to the current anxiety situation. The effect of the change in the working and living conditions over time could not be tested, and it did not distinguish the pre-existing anxiety situation of the participants. Finally, the results represent the situation at the beginning of the COVID-19 pandemic.

## Conclusion

In this study, the anxiety levels of anesthesiology and reanimation physicians during the COVID-19 pandemic in Türkiye and the factors that caused them were investigated. The results indicated the importance of adequate psychological support for anesthesiology and reanimation physicians during any pandemic, especially for young research assistants and specialists away from family support. Planning work shifts, continuous support for mental health, and areas of responsibility should be carefully organized to ensure the quality of the working environment of healthcare providers, such as anesthesiology and reanimation physicians, fighting on the front lines, especially during such pandemics.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by Ankara University, Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee with the decision number İ10-652-20 on 27/11/2020.

**Informed Consent:** Retrospective study.

## Authorship Contributions

Concept: G.C., V.B., Design: G.C., V.B., Data Collection and Processing: G.C., M.Ö., S.K.E., Analysis or Interpretation: G.C., M.Ö., S.K.E., V.B., Literature Search: G.C., Writing: G.C., V.B.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

## References

1. Coronavirus Covid-19 Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int>. Entered on September, 2023.
2. Di Tella M, Romeo A, Benfante A, et al. Mental health of healthcare workers during the COVID-19 pandemic in Italy. *J Eval Clin Pract.* 2020;26:1583-1587.
3. Şahan E, Tangiltiz A. State and trait anxiety among medical staff during the first month of COVID-19 pandemic: A sample from Turkey. *Int J Psychiatry Med.* 2022;57:338-356.
4. Julian L. Measures of anxiety. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S467-472.
5. Spielberger, Charles D.; Sydeman, Sumner J. (1994). "State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory". In Maruish, Mark Edward (ed.). *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. pp. 292-321.
6. Heeren A, Bernstein EE, McNally RJ (2018). "Deconstructing trait anxiety: a network perspective". *Anxiety Stress Coping.* 31:262-276.
7. Rekatsina M, Paladini A, Moka E, et al. Healthcare at the time of COVID-19: A review of the current situation with emphasis on anesthesia providers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34:539-551.
8. Douillet D, Caillaud A, Riou J, et al. Assessment of physicians' resilience level during the COVID-19 pandemic. *Transl Psychiatry.* 2021;11:283.
9. Tarek II, Shehata FS, Mahrous RSS. Occupational stress and burnout among frontline Egyptian anesthesiologists during COVID-19 outbreak in Egypt. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2021;37:91-99.
10. Guo F, Han R, Luo T, et al. Psychological distress was still serious among anesthesiologists under the post COVID-19 era. *Psychol Res Behav Manag.* 2022;15:777-784.
11. Guran E, Yan M, Ho D, et al. Evaluation of psychological impact of COVID-19 on anesthesiology residents in the United States. *Heliyon.* 2022;8:E11815.
12. Singh N, Mitra JK, Sriramka B, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on the mental health of anesthesiologists: a cross-sectional study. *Anesth Essays Res.* 2022;16:402-406.
13. Vittori A, Marinangeli F, Bignami EG, et al. Analysis on burnout, job conditions, alexithymia, and other psychological symptoms in a sample of Italian anesthesiologists and intensivists, assessed just before the COVID-19 pandemic: an AAROI-EMAC study. *Healthcare.* 2022;10:1370.
14. Che L, Ma S, Zhang YL, et al. Burnout among Chinese anesthesiologists after the COVID-19 pandemic peak: a national survey. *Anesth Analg.* 2023;137:392-398.
15. Chen F, Isaak R, Afroze F, et al. A multi-site survey study on the association between the COVID-19 pandemic and United States anesthesiology residents' mental health. *Cureus.* 2023;15:e34782.
16. Di Trani M, Mariani R, Renzi A, et al. COVID-19 pandemic burnout in an Italian sample of anaesthesiologists: coping strategies, resilience and the capability of tolerating the uncertainty as preventing factors. *Psychol Health Med.* 2023;28:648-659.
17. Ergenc H, Ergenc Z, Usanmaz M, et al. Investigating anxiety, depression and obsessive-compulsive disorders (OCD) among healthcare workers in COVID-19 unit and the control group. *Med-Science.* 2020;9:1072-1075.
18. Karatas A, Canakci E, Kaya Y, et al. Impact of the Covid-19 pandemic on anxiety and depression levels of the dialysis center employees. *Middle Black Sea Journal of Health Science.* 2020;6:240-248.
19. Acar Sevinc S, Metin S, Balta Basi N, et al. Anxiety and burnout in anesthesiologists and intensive care unit nurses during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Braz J Anesthesiol.* 2022;72:169-175.
20. Kefeli Çelik H, Doğanay Z, Canbaz S, et al. Assessment of anxiety, depression and work-related strain levels of healthcare professionals working in operating rooms and intensive care units during the COVID-19 outbreak. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2022;50(Suppl 1):S8-S14.
21. Martin J, Padierna Á, Villanueva A, et al. Evaluation of the mental health of health professionals in the COVID-19 era. What mental health conditions are our healthcare workers facing in the new wave of coronavirus? *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14607.

22. Walker WH, Walton JC, DeVries AC, et al. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry*. 2020;10:28.
23. Costa C, Teodoro M, Briguglio G, et al. Sleep quality and mood state in resident physicians during COVID-19 pandemic. *Int J Env Res Pub He*. 2021;18:8023.
24. Prime H, Wade M, Browne DT. Risk and resilience in family well-being during the COVID-19 pandemic. *American Psychologist*. 2020;75:631.
25. Chew QH, Chia FL, Ng WK, et al. Perceived stress, stigma, traumatic stress levels and coping responses amongst residents in training across multiple specialties during COVID-19 pandemic-A longitudinal study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:6572.
26. Du J, Dong L, Wang T, et al. Psychological symptoms among frontline healthcare workers during COVID-19 outbreak in Wuhan. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;67:144-145.
27. Sharma R, Saxena A, Magoon R, et al. A cross-sectional analysis of prevalence and factors related to depression, anxiety, and stress in health care workers amidst the COVID-19 pandemic. *Indian J Anaesth*. 2020;64(Suppl 4):S242-S244.
28. Huang JZ, Han MF, Luo TD, et al. [Mental health survey of medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2020;38:192-195.
29. Jain A, Singariya G, Kamal M, et al. COVID-19 pandemic: Psychological impact on anaesthesiologists. *Indian J Anaesth*. 2020;64:774-783.



# Mandibula Kırıklarında Fraktür Tipi-Etiyoloji ve Yaş-Fraktür Tipi İlişkisi: 274 Olgunun Retrospektif İncelenmesi

## The Relationship Between Fracture Type-Etiology and Age-Fracture Type in Mandibular Fractures: Retrospective Analysis of 274 Cases

© Mehmet Sönmez<sup>1</sup>, © Süleyman Ege Tozan<sup>2</sup>, © Minel Nur Ulukan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Mandibula fraktürleri acil serviste en sık görülen yaralanmalardan biri olup aynı zamanda en sık görülen fasiyal fraktür tipidir. Maloklüzyon, temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi fonksiyonel durumu etkileyen komplikasyonların gelişebilmesi ve sık görülmesi nedenleri ile mandibula fraktürlerinin takip, tedavi ve yaklaşımı önem arz etmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda kliniğimizde mandibula fraktürü nedeniyle operatif tedavi gören olguları inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma retrospektif olarak tasarlandı. Hastane veri otomasyon sistemi kayıtlarına göre mandibula fraktürü nedeniyle opere olan hastalar tarandı. Toplam 274 hastada yaş, cinsiyet, etiyojisi, kırık tipi, uygulanan tedavi ve komplikasyon verileri elde edilerek kaydedildi. İstatistiksel yöntemler olarak tanımlayıcı istatistikler, yüzdeler ve oranlar ile ifade edildi. Ek olarak, etiyojisi-kırık tipi, yaş-kırık tipi ilişkileri "Kruskal-Wallis" testi ile değerlendirildi ve  $p<0,05$  anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin analizinde SPSS ver. 26.0 kullanıldı.

**Bulgular:** Olguların %78,8'ini ( $n=216$ ) erkek, %21,2'sini ( $n=58$ ) kadın cinsiyet oluşturmaktaydı. En sık 3. dekat ( $n=93$ , %33,9) ve takiben 2. dekatın etkilendiği ( $n=67$ , %24,4) saptandı (Minimum-maksimum=1-77, Standart sapma=14,8, Ortalama=26,8). En sık görülen kırık sınıfları Sınıf 4 ( $n=120$ , %43,8), takiben Sınıf 3 (42 olgu, %15,3) olarak bulundu. Birinci dekatta en sık Sınıf 1 kırıklar, 4. dekatta en sık Sınıf 4c kırıkların görüldüğü saptandı ( $p<0,05$ ). Tip 1 kırıkların en sık düşme ile, tip 4 kırıkların en sık darp ile ilişkili olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Darp ve düşmeleri azaltacak önlemlerin alınması kırık oluşumlarını azaltmada önemli bir role sahip olup, tedavi sonrası komplikasyonları azaltmak amacıyla intra ve postoperatif oklüzyonun sağlanması, korunması ve enfeksiyondan koruyucu önlemlerin artırılmasının tedavi başarısını artırabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Mandibula fraktürü, etiyojisi, kırık tipi, açık redüksiyon internal tespit

### Abstract

**Objectives:** Mandibular fractures are one of the most common injuries in the emergency department and are also the most common type of facial fracture. Follow-up, treatment and approach to mandibular fractures are important due to the frequent occurrence and development of complications affecting functional status such as malocclusion and temporomandibular joint dysfunction. Therefore, we analyzed the patients that underwent operative treatment for mandibular fracture in our clinic.

**Materials and Methods:** The study was designed retrospectively. Patients who were operated on due to mandibular fracture were scanned via the hospital data automation system. Age, gender, etiology, fracture type, treatment and complication data were obtained and recorded for a total of 274 patients. As statistical methods, descriptive statistics were expressed as percentages and ratios. In addition, etiology-fracture type, age-fracture type relationships were evaluated with the "Kruskal-Wallis" test and  $p<0.05$  was considered significant. SPSS ver. 26.0 was used to analyze the data.

\*Çalışmamızın Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi 45. Ulusal Kurultayı'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Sönmez, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 5370281278 E-posta: mehmet\_snmz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5466-883X

Geliş Tarihi/Received: 28.09.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2024



**Results:** 78.8% (n=216) of the cases were male and 21.2% (n=58) were female. 3<sup>rd</sup> decade was most frequently affected (n=93, 33.9%), followed by the 2<sup>nd</sup> decade (n=67, 24.4%) (Minimum-maximum=1-77, Standard deviation=14.8, Mean=26.8). The most common fracture classes were Class 4 (n=120, 43.8%), followed by Class 3 (42 cases, 15.3%). Statistical analysis showed that Class 1 fractures were the most common in the first decade, and Class 4c fractures were the most common in the 4<sup>th</sup> decade (p<0.05). Class 1 fractures were most frequently associated with falls, and Class 4 fractures were most frequently associated with assault (p<0.05).

**Conclusion:** Taking precautions to reduce assaults and falls has an important role in reducing the occurrence of fractures, and we think that providing and protecting intra- and postoperative occlusion and increasing infection-protective measures in order to reduce post-treatment complications can increase the success of treatment.

**Key Words:** Mandibular fractures, etiology, fracture type, open reduction internal fixation

## Amaç

Mandibula, alt çene yapısını oluşturan, U şekilli, kalın lingual ve bukkal kortekse ve ince medüller kaviteye sahip bir kemiktir. (1). Mandibula fraktürleri acil serviste en sık görülen yaralanmalardan biridir ve en sık görülen fasiyal fraktür tipidir (2). Sıklıkla diğer yaralanmalara eşlik eder ve kanama veya havayolu obstrüksiyonu nedeniyle yaşamı tehlikeye sokan yaralanma şeklinde prezente olabilir. Dental maloklüzyon, inferior alveolar sinir parestezisi ve temporomandibular eklem ankilozu gibi bulgular eşlik edebilmektedir (3).

Mandibula kırıklarının sınıflanmasında basit/komplike olarak anatomik pozisyon, eşlik eden yumuşak doku travması varlığı veya kasların fragmanları çekmesine bağlı olarak deplasmana göre sınıflamalar mevcuttur. Yeni olarak Brown ve ark. (4) bir sınıflama önermiş olup, bu sınıflamaya göre Sınıf 1'den Sınıf 5'e kadar fraktürler tanımlanmıştır. Sınıf 1'de kondil/subkondil ve/veya kondil başı kırıkları varken, Sınıf 5'te bilateral kondil +- diğer fraktürler olması olarak sınıflanmıştır (4). Tedavide yaralanma öncesi fonksiyonel ve anatomik seviyeye ulaşmak en önemli amaçtır. Deplase olmayan, maloklüzyonsuz fraktürler non operatif olarak tedavi edilebilirken, çoğu mandibula fraktürü yeterli iyileşme için fiksasyon gerektirmektedir (3). Fiksasyon ise metal plaklar ve vidalar yardımıyla yapılmaktadır. Tedavi sonrası komplikasyonlar arasında, enfeksiyon, kaynamama, nörosensöriyal değişiklikler sayılabilir (2). Aynı zamanda, temporomandibular eklem disfonksiyonu, maloklüzyon, cerrahi insizyon ayrışması veya hipertrofik skar oluşumu da bildirilmektedir (3). Optimal tedavi yaklaşımının sağlanması için geniş olgu serilerinin araştırılmasının klinik bilgi birikiminin artmasını sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle, çalışmamızdaki amaç, hastanemizdeki cerrahi olarak tedavi edilen mandibula kırığı hastalarını analiz etmektir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26/07/2023 tarihli E1-23-3803 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışma popülasyonunu Şubat 2019-Mart 2023 arasında Ankara Şehir Hastanesi'ne mandibula kırığı nedeniyle başvuran ve opere edilen hastalar oluşturmaktadır. Hasta verileri hastane otomasyon sistemi (HICAMP) üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Yaş, cinsiyet, sigara veya

diğer madde kullanımı, etiyoloji, kırık lokalizasyonu/ları, eşlik eden kırıklar, tedavide kullanılan yöntemler, tedavi sonrası oluşan komplikasyonlar saptanarak veriler elde edildi. Verilerin eksik veya hatalı olması, takip süresinin dört aydan kısa olması halinde bu hastalar çalışma dışına alındı. Tüm hastalara ilk başvuru sırasında acil serviste yüz muayenesi yapıldı, üç kesitli (aksiyel, koronal, sagittal) bilgisayarlı tomografi çekildi. Topikal ve sistemik antibiyoterapi, analjezik başlandı ve Barton bandajı uygulandı. Cerrahi tedaviler "Association for the Study of Internal Fixation" referanslarına uygun olarak yapıldı. Kırık sınıflamasında Brown ve ark.'nın (4) önerdiği yeni sınıflama kullanıldı. Bu sınıflamaya göre Sınıf 1 kondil/subkondil/kondil başı, Sınıf 2 angulus/ramus/koronoid, Sınıf 3 korpus/simfizis/parasimfizis, Sınıf 4 kondili etkilemeyen >1 kırık olması, Sınıf 5 ise bilateral kondil kırığı ve/veya diğer kırık(lar) eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır. Sınıf 2, 3 ve 4'e kondil kırığı eşlik etmesi halinde "c" eklenmiştir. Komplikasyonlar postoperatif kontroller sırasında rutin muayene sırasında kaydedilen verilerden elde edildi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiki yöntemler olarak, tanımlayıcı istatistikler, yüzdeler ve oranlar ile ifade edildi (Yaş ortalaması, erkek/kadın oranı, kırık tipleri, sigara kullanımı, komplikasyon oranı). Ek olarak, etiyoloji-kırık tipi, yaş-kırık tipi ilişkileri "Kruskal-Wallis" testi ile değerlendirildi ve p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin analizinde SPSS versiyon 26.0 kullanıldı.

## Bulgular

Olgularımızın %78,8'ini (n=216) erkek, %21,2'sini (n=58) kadın cinsiyet oluşturmaktaydı. Yaş açısından değerlendirildiğinde en sık 3. dekat (n=93, %33,9) ve takiben 2. dekatın etkilendiği (n=67, %24,4) görülmüştür (Minimum-maksimum =1-77, standart sapma =14,8, ortalama =26,8) (Tablo 1). Kırığa yol açan nedenler incelendiğinde en sık düşme (n=95, %34,7), takiben darp (n=71, %25,9) olarak saptanmıştır (Tablo 2). Brown sınıflamasına göre kırık lokalizasyonları incelendiğinde en sık kırık sınıfları Sınıf 4 (n=120, %43,8), takiben Sınıf 3 (n=42, %15,3) olarak bulundu (Tablo 3).

Olguların 49'unda (%17,8) sigara kullanımı mevcuttu. Eşlik eden yüz kırıkları incelendiğinde 60 olguda (%21,8) eşlik eden bir veya daha fazla fraktür mevcuttu. Eşlik eden fraktür bölgeleri en sık sırasıyla maksilla, zigoma ve nazal bölgede idi.

**Tablo 1: Yaş dağılımı**

Yaş (Dekat)	N	%
0-10	24	8,8
10-20	67	24,4
20-30	93	33,9
30-40	41	15
40-50	21	7,7
50-60	14	5,1
>60	14	5,1

Tedavide 68 olguya (%24,8) tek başına intermaksiller fiksasyon (vida veya arch bar) uygulanırken kalan 201 (%75,2) olguda pediatrik popülasyonda 1,6 mm, erişkin popülasyonda 2,0 mm barlı veya barsız kırık fragmanlarına uygun geometride bir veya birden fazla titanyum plak ile fiksasyonlar yapıldı.

Komplikasyonlar değerlendirildiğinde 78 hastada (%21,5) bir veya birden fazla komplikasyon saptandı. En sık maloklüzyon, takiben intermaksiller fiksasyon sonrası gömülü vida, enfeksiyon ve hipoestezi görüldü (Tablo 4). On iki hastada ise birden fazla komplikasyon görüldü, en sık gömülü vida/maloklüzyon, takiben enfeksiyon/yara ayrışması ve çene açıklığında kısıtlılık/hipoestezi birlikteliği olarak saptandı.

Gömülü vida olguları erişkin hastalarda lokal anestezi, pediatrik hastalarda genel anestezi altında çıkarılarak tedavi edildi. Maloklüzyon ve çene açıklığında kısıtlılık olguları diş hekimliği bölümüne yönlendirilerek konservatif yöntemlerle (oklüzyon plakları, temporomandibular eklem enjeksiyonları) tedavi edildi. Postoperatif ilk üç hafta enfeksiyon ve yara ayrışması saptanan olgular yara kültürü ile teyit edildikten sonra intravenöz antibiyoterapi ve cerrahi debridman ile tedavi edildi. İki olguya debridman sonrası kemik defekti olması sebebiyle iliak kanattan kemik greftlemesi ve refiksasyon yapıldı. Postoperatif üç hafta sonrası enfeksiyon olguları ise cerrahi debridman, plak çıkarılması ve ikinci aşamada ise kemik greftlemesi ve refiksasyon ile tedavi edildi. Tüm fasiyal paralizisi olguları konservatif yöntemlerle operasyon sonrası üçüncü ayda iyileşti.

Kırık sınıfları ve yaş dekatları arasındaki ilişkinin incelenmesinde dekat 1 ve dekat 4'teki kırık tiplerinde anlamlı

**Tablo 3: Kırık sınıflarının dağılımı**

Kırık tipleri	N	%
Sınıf 1	37	13,5
Sınıf 2	23	8,4
Sınıf 2c	-	-
Sınıf 3	42	15,3
Sınıf 3c	29	10,6
Sınıf 4	120	43,8
Sınıf 4c	7	2,6
Sınıf 5	16	5,8

**Tablo 2: Etiyolojik dağılım**

Etiyoloji	N	%
Düşme	84	30,7
Darp	71	25,9
Araç içi trafik kazası	58	21,2
Cisim çarpması	16	5,8
Düşme (aynı seviye)	11	4
Araç dışı trafik kazası	9	3,3
Spor yaralanması	8	2,9
Tarım yaralanmaları	8	2,9
Diğer yaralanmalar	9	3,3

fark görüldü ( $p<0,05$ ) 1. dekatda en sık Sınıf 1 kırıklar, 4. dekatda en sık Sınıf 4c kırıkların görüldüğü saptandı. Etiyoloji ve kırık tipi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde etiyolojiye göre kırık tiplerinde anlamlı fark olduğu görüldü ( $p<0,05$ ). Sınıf 1 kırıkların en sık düşme ile, Sınıf 4 kırıkların en sık darp ile ilişkili olduğu görüldü.

## Tartışma

Çalışma popülasyonunu oluşturan operatif tedavi edilen 274 mandibula fraktürü olgusunda fraktür sebebi en sık düşme, darp ve araç içi trafik kazası olarak bulundu. Yaş faktörü açısından en sık 2, takiben 3 ve 4. dekatların etkilendiği saptandı. En sık görülen fraktür tipi ise kondil dışı bölgede birden fazla kırığın olduğu Sınıf 4 kırıklar olmuştur. Birinci dekatda en sık Sınıf 1 kırıklar, 4. dekatda en sık Sınıf 4c kırıkların görüldüğü saptandı. Sınıf 1 kırıkların en sık düşme ile, Sınıf 4 kırıkların en sık darp ile ilişkili olduğu görüldü.

Mandibula fraktürlerine yönelik Türkçe dizin çalışmaları tarandığında bazı çalışmaların mevcut olduğu saptanmıştır (5-8). Aydın ve ark. (5) maksillofasiyal travmalı popülasyonu inceledikleri çalışmada en sık mandibula fraktürleri görüldüğünü bildirmişlerdir. Şenen ve ark. (6) yürüttükleri çalışmada 113 hastada en sık etiyojinin trafik kazaları olduğunu, kırık lokalizasyonlarında en sık parasimfizis veya simfizis kırığı ve takiben parasimfizis ve angulus kombine kırıkları olduğunu

**Tablo 4: Komplikasyon dağılımı**

Komplikasyon	N	%
Maloklüzyon	17	6,2
Gömülü vida	15	5,5
Enfeksiyon	10	3,6
Hipoestezi	6	2,2
Fasiyal paralizisi	5	1,8
Plak ekspozisyonu	5	1,8
Çene açıklığında kısıtlılık	3	1,1
Kaynamama	2	0,7
Diğer	3	1

belirtmişlerdir. Kırık saptanmasında kullanılan tetkik yöntemine dair bilgi yoktur. Çalışmamızda ise en sık kondil dışı birden fazla kırığın olduğu saptanmasının sebebinin çalışma hastalarımızın hepsine üç boyutlu ince kesit tomografi çekilerek detaylı inceleme yapılması ve merkezimizin özelliği nedeniyle komplike olguların başvurusunun daha fazla olmasına bağlamaktayız. Son yıllarda önlemler nedeniyle azalma eğiliminde olan trafik kazalarının yerini ise düşmelerin aldığını düşünmekteyiz.

Hassanein (3) tarafından yapılan çalışmada tüm mandibula kırıklarında 1371 olguda %24 olguda mandibula kırığına eşlik eden yüz kırıklarının olduğunu, en sık ise maksilla ve zigoma bölgesinin etkilendiğini bildirmişlerdir. Eskitaşçıoğlu ve ark. (8) 753 mandibula fraktürü olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada en sık eşlik eden fraktür bölgesinin zigoma ve takiben Le Fort fraktürleri olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda da benzer olarak maksilla ve zigoma bölgesinin etkilenmesinin travma bölgesine yakınlık (maksilla) ve yüzün prominent yapısı (zigoma) açısından olduğunu düşünmekteyiz.

Ozgenel ve ark. (7) 204 olgunun retrospektif analizinde 130 olguda plak-vida ile fiksasyon sağlamış ve %18,1 oranında komplikasyon olduğunu, erken dönemde en sık (%5,9) maloklüzyon, geç dönemde ise plak-vida ekspozisyonu olduğunu bildirmişlerdir. Hassanein (3) ise cerrahi sonrası komplikasyon oranını %20,2 olarak ve en sık komplikasyon olarak temporomandibular eklem disfonksiyonu ve maloklüzyon bildirmişlerdir. Barry ve ark. (9) ise %37 oranında komplikasyon bildirmiş olup, en sık olarak 11 olguda postoperatif bir haftalık süreçte kontrol edilemeyen ağrı raporlamışlardır. Munante-Cardenas ve ark. (10) ise 36 hastada komplikasyon oranını %30,2, en sık görülen komplikasyon olarak ise enfeksiyon, ikinci sıklıkla ise maloklüzyon olarak bildirmişlerdir. Bu bulgular dahilinde mandibula fraktürlerinin tedavisinde maloklüzyon ve temporomandibular eklem disfonksiyonlarının halen en sık görülen komplikasyonlar olduğu, operatif tedavi edilen her beş olgudan yaklaşık olarak birinde komplikasyonların geliştiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sınıf 1 kırıkların en sık 1. dekatta görülmesi, pediatrik popülasyonda mandibulanın kırılmaya en yatkın kısmının kondil ve kondil başı olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda Sınıf 1 kırıkların en sık düşme ile, Sınıf 4 kırıkların ise en sık darp ile meydana gelmesi, düşme gibi tek yerden kuvvetin geldiği durumlarda kondil ve kondil başının izole kırılma ihtimalinin daha yüksek olduğunu, darp gibi doğrudan multipl kuvvetin gelme olasılığının yüksek olduğu durumlarda ise mandibulanın kondil dışı birden fazla alanda kırılmaya yatkın olduğunu düşündürmektedir.

## Sonuç

Operatif olarak tedavi edilen mandibula fraktürleri erkek cinsiyet predominansına sahip olup, izole kondil/kondil başı

kırıklarının düşme ile, kondil dışı bölgede birden fazla kırığın ise darp ile ilişkili olduğu görülmüştür. En sık komplikasyonlar maloklüzyon, intermaksiller vida ile ilişkili komplikasyonlar ve enfeksiyon olmuştur. Darp ve düşmeleri azaltacak önlemlerin alınması kırık oluşumlarını azaltmada önemli bir role sahip olup, tedavi sonrası komplikasyonları azaltmak amacıyla intra ve postoperatif oklüzyonun sağlanması, korunması ve enfeksiyondan koruyucu önlemlerin artırılmasının tedavi başarısını artırabileceğini düşünmekteyiz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26/07/2023 tarihli E1-23-3803 numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Hasta verileri hastane otomasyon sistemi (HICAMP) üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: M.S., S.E.T., M.N.U., Dizayn: M.S., S.E.T., M.N.U., Veri Toplama veya İşleme: M.S., S.E.T., M.N.U., Analiz veya Yorumlama: M.S., S.E.T., M.N.U., Literatür Arama: M.S., S.E.T., M.N.U., Yazan: M.S., S.E.T., M.N.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı.

## Kaynaklar

1. Stacey DH, Doyle JF, Mount DL et al. Management of mandible fractures. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:48e-60e.
2. Goodday RH. Management of fractures of the mandibular body and symphysis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2013;25:601-616.
3. Hassanein AG. Trends and Outcomes of Management of Mandibular Fractures. *J Craniofac Surg*. 2019;30:1245-1251.
4. Brown JS, Khan A, Wareing S et al. A new classification of mandibular fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2022;51:78-90.
5. Aydin OE, Tan O, Algan S, et al. Maxillofacial fracture experiences: a review of 152 cases. *Eurasian J Med*. 2012;44:141-143.
6. Şenen D, Erol S, Orhan A, et al. Mandibula kırıklarına klinik yaklaşımlarımız. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derg*. 2006;14:102-104.
7. Ozgenel GY, Bayraktar A, Ozbek S, et al. Mandibula kırıkları: 204 olgunun retrospektif analizi [A retrospective analysis of 204 mandibular fractures]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2004;10:47-50.
8. Eskitaşçıoğlu T, Ozyazgan I, Coruh A, et al. Fractures of the mandible: a 20-year retrospective analysis of 753 patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2013;19:348-356.
9. Barry RG, Wolbert TT, Gress TW, et al. Outcomes After Open Reduction With Internal Fixation of Mandible Fractures. *J Craniofac Surg*. 2018;29:1237-1240.
10. Munante-Cardenas JL, Facchina Nunes PH, Passeri LA. Etiology, treatment, and complications of mandibular fractures. *J Craniofac Surg*. 2015;26:611-615.

# Can the Fibrinogen-Albumin Ratio be a Predictor of Mortality in Dialysis Patients?

## Fibrinojen-Albümin Oranı Diyaliz Hastalarında Mortalitenin Bir Belirleyicisi Olabilir mi?

© Tuna Albayrak<sup>1</sup>, © Beyza Yüksel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Giresun University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Giresun, Türkiye

<sup>2</sup>Giresun Training and Research Hospital, Internal Medicine Intensive Care Unit, Giresun, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** Renal failure is linked to both acute and chronic inflammatory processes for a number of reasons, particularly in end-stage renal disease. Although it has demonstrated potential as an inflammatory marker in a number of diseases, the fibrinogen-to-albumin ratio's (FAR) predictive significance in critically ill dialysis patients is yet unknown. The purpose of this study was to look into FAR as a possible mortality predictive indicator in this particular patient population.

**Materials and Methods:** A retrospective analysis of 226 patients admitted to the intensive care units of internal medicine and anesthesia, undergoing dialysis between 12.12.2021 and 15.12.2023, was conducted. Inclusion criteria were age  $\geq 18$ , diagnosis of albumin or kidney disease, and availability of complete clinical and laboratory data. Exclusion criteria included anemia unrelated to kidney disease and inability to access relevant data. Demographic, clinical, and laboratory variables were collected, and statistical analyses were performed.

**Results:** The study revealed significant associations between mortality and lower body mass index, higher APACHE II score, elevated creatinine levels, lower glomerular filtration rate, higher albumin levels, and increased FAR. With an 81.75% sensitivity, 39.00% specificity, 62.80% positive predictive value, and 62.90% negative predictive value, the FAR cut-off point for mortality was found to be 241. Area under the curve of 58.1% was shown by receiver operating characteristic analysis.

**Conclusion:** FAR shows promise as a prognostic indicator for mortality in intensive care dialysis patients. While further prospective and multicenter studies are needed to validate its clinical usability, FAR could contribute to enhanced prognostic assessments and improved patient care in this specific population.

**Key Words:** Fibrinogen albumin ratio, mortality, acute kidney injury, chronic kidney disease

### Öz

**Amaç:** Böbrek yetmezliği, özellikle son dönem böbrek hastalığında, çeşitli faktörlere bağlı akut ve kronik enflamatuvar süreçlerle ilişkilidir. Fibrinojen albümin oranı (FAR) çeşitli hastalıklarda enflamatuvar bir belirteç olarak umut vaat etmektedir, ancak yoğun bakım diyaliz hastalarında prognostik değeri belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı, bu spesifik hasta popülasyonunda mortalite için potansiyel bir prognostik indeks olarak FAR'yi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Dahiliye ve anestezi yoğun bakım ünitelerine 12.12.2021 ile 15.12.2023 tarihleri arasında diyalize giren 226 hastanın retrospektif analizi yapıldı. Dahil edilme kriterleri yaş  $\geq 18$ , albümin veya böbrek hastalığı tanısı ve tam klinik ve laboratuvar verilerinin mevcut olmasıydı. Dışlama kriterleri arasında böbrek hastalığı ile ilişkili olmayan anemi ve ilgili verilere erişememe yer aldı. Demografik, klinik ve laboratuvar değişkenleri toplandı ve istatistiksel analizler yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmada mortalite ile düşük vücut kitle indeksi, yüksek APACHE II skorları, yüksek kreatinin seviyeleri, düşük glomerüler filtrasyon hızı, yüksek albümin seviyeleri ve artmış FAR arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Mortalite için FAR kesme noktası %81,75 duyarlılık, %39 özgüllük,

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Tuna Albayrak, Giresun University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Giresun, Türkiye

Phone: +90 505 271 24 00 E-mail: tuna.albayrak@giresun.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0222-9277

Received/Geliş Tarihi: 10.01.2024 Accepted/Kabul Tarihi: 01.02.2024



%62,80 pozitif prediktif değer ve %62,90 negatif prediktif değer ile 241 olarak belirlenmiştir. ROC analizine göre eğri altındaki alan %58,1 bulundu.

**Sonuç:** FAR, yoğun bakım diyaliz hastalarında mortalite için prognostik bir gösterge olarak umut vaat etmektedir. Klinik kullanılabilirliğini doğrulamak için daha ileri prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulsa da, FAR bu spesifik popülasyonda gelişmiş prognostik değerlendirmelere ve iyileştirilmiş hasta bakımına katkıda bulunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibrinojen albümin oranı, mortalite, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı

## Introduction

In individuals with end-stage kidney disease, both acute and chronic inflammatory processes are widespread. This can be attributed to multiple factors, including the uremic environment, heightened levels of circulating proinflammatory cytokines, oxidative and carbonyl stress, protein-energy wasting, elevated rates of infections (particularly associated with dialysis access), the existence of comorbid conditions, and other contributing elements (1).

In recent studies, findings indicate that the fibrinogen-to-albumin ratio (FAR), an innovative inflammatory marker, is linked to unfavorable outcomes in diverse conditions such as peritonitis-induced sepsis (2), myocardial infarction (3), ischemic stroke (4), knee synovitis (5), and gastric cancer (6). Despite these associations, the applicability of FAR as a prognostic factor for outcomes and mortality in intensive care patients undergoing dialysis remains unclear.

The study aimed to investigate the potential of FAR as a prognostic indicator in intensive care unit dialysis patients. By examining its utility in this specific patient population, the research could contribute to the development of more effective prognostic assessment tools and ultimately enhance patient care and outcomes.

## Materials and Methods

### Study Design

This retrospective, non-randomized study adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and obtained approval from the Local Ethics Committee of Giresun Training and Research Hospital (decision no.: 37, dated: 18.12.2023).

Between 18.12.2021 and 25.12.2023, a retrospective archive of patients hospitalised in the intensive care unit of internal medicine and anaesthesia and who received dialysis screening was carried out.

**Inclusion Criteria:** Age  $\geq 18$  years, diagnosis of albumin or kidney disease, availability of complete clinical and laboratory data.

**Exclusion Criteria:** Anemia due to conditions other than kidney disease, inability to access clinical and laboratory data,

patients who died within 24 hours of admission to intensive care.

Demographic and clinical variables, including gender, age, body mass index (BMI), underlying disease, reason for intensive care unit (ICU) admission, dialysis duration, acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) status, chronic kidney failure duration, ICU outcome, ICU length of stay, creatinine, fibrinogen, albumin, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, glucose, and estimated glomerular filtration rate (GFR) levels, as well as APACHE II score.

**Primary Hypothesis:** To determine if the FAR can be used as a new and useful prognostic index for predicting mortality in dialysis patients admitted to the ICU.

### Statistical Analysis

The research variables underwent descriptive statistical analysis, utilizing box plot diagrams and the Shapiro-Wilk test to assess data normality. For comparing the two groups, the independent sample t-test was applied to continuous data, while the Mann-Whitney U test was employed for categorical variables. Pearson correlation analysis was utilized to evaluate the association between FAR and other variables. Receiver operating characteristic (ROC) analysis and cut-off value determination were performed to identify the optimal FAR value for predicting mortality. Reports included the area under the curve and the 95% confidence interval (CI). Significance was established at  $p < 0.05$ .

The study aimed to investigate the potential of FAR as a prognostic indicator in intensive care unit dialysis patients. By examining its utility in this specific patient population, the research could contribute to the development of more effective prognostic assessment tools and ultimately enhance patient care and outcomes.

## Results

A total of 226 participants were involved in the study conducted at Giresun Training and Research Hospital from December 18, 2021, to December 25, 2023. The age range of the patients was 21 to 98 years, with a mean age of  $71.80 \pm 15.30$  years. The gender distribution showed 60.2% men and 39.8% women. The mean BMI was  $24.84 \pm 3.45$ , with 52.7% normal weight, 39.4% overweight, and 8% obese individuals (Table 1).

No statistically significant differences in survivorship or mortality were found based on age and gender distribution ( $p>0.05$ ). However, BMI values were significantly lower in cases of mortality ( $p<0.01$ ). Deceased patients exhibited lower occurrences of AKI and CKD ( $p<0.01$ ), with routine hemodialysis (HD) being more prevalent in these cases ( $p<0.01$ ) (Table 2).

APACHE II ratings were substantially higher in cases of mortality ( $p<0.01$ ). Creatinine levels were significantly elevated in cases of mortality ( $p<0.01$ ), while carbide measures showed no significant differences ( $p>0.05$ ). Mortality was associated with lower GFR levels ( $p<0.01$ ) and higher albumin levels ( $p<0.05$ ). Fibrinogen levels did not significantly differ based on survival ( $p>0.05$ ).

Patients with mortality had higher CRP levels ( $p<0.05$ ), while procalcitonin levels showed no substantial differences ( $p>0.05$ ). The FAR was significantly higher in cases of mortality ( $p<0.01$ ) (Table 3).

The FAR cut-off point for mortality, determined through ROC analysis, was 241 or above, with 81.75% sensitivity, 39% specificity, 62.80% positive predictive value, and 62.90% negative predictive value (Table 4). The ROC curve indicated a statistically significant correlation between mortality and the FAR cut-off value ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). Patients with a FAR of 241 or above had a 2.863-fold increased probability of dying, as indicated by an odds ratio of 2.863 (95% CI: 1.56-5.42) (Figure 1).

Age	Mean±SD	71.80±15.30
Gender	Female	90 (39.8)
	Male	136 (60.2)
BMI	Mean±SD	24.84±3.45
	Normal	119 (52.7)
	Overweight	89 (39.4)
	Obese	18 (8.0)

BMI: Body mass index, SD: Standard deviation

		Survivors (n=100)	Non-survivors (n=126)	p-value
Age	Mean±SD	70.24±15.21	73.09±15.32	<sup>a</sup> 0.172
Gender	Woman	40 (40.0)	50 (39.7)	<sup>c</sup> 0.961
	Male	60 (60.0)	76 (60.3)	
BMI	Mean ± SD	25.52±3.39	24.29±3.42	<sup>a</sup> 0.008**
AKI	%	83 (83.0)	78 (61.9)	<sup>c</sup> 0.001**
CKD	%	85 (85.0)	76 (60.3)	<sup>c</sup> 0.001**
AKI&CKD	%	55 (55.0)	73 (57.9)	<sup>c</sup> 0.658
Routine HD	%	61 (61.0)	103 (81.7)	<sup>c</sup> 0.001

<sup>a</sup>Student's t-test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test, \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$   
SD: Standard deviation, BMI: Body mass index, GFR: Glomerular filtration rate, CRP: C-reactive protein, FAR: Fibrinogen-albumin ratio, HD: Hemodialysis

## Discussion

The study aimed to explore the relationship between various clinical and biochemical factors, focusing particularly on the FAR, and mortality in a cohort of 226 cases. Significant associations between mortality and variables such as lower BMI, higher APACHE II scores, elevated creatinine levels, lower GFR, higher Albumin levels, and notably, an increased FAR were observed.

The key findings included the identification of a FAR cut-off point of 241 and above as a potential prognostic marker for mortality risk. The clinical implications are substantial, as FAR emerges as a novel prognostic marker, providing clinicians with a tool to assess mortality risk and enhance risk stratification. The integration of FAR into routine assessments may contribute to a more comprehensive approach to patient care.

The significance of FAR extends beyond this study, with its emergence as a prognostic factor across various medical

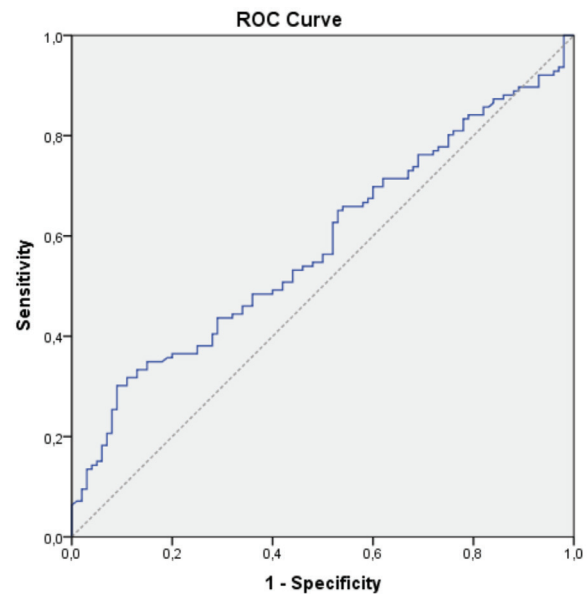


Figure 1: ROC curve for the FAR ratio in detecting mortality

conditions. In critically ill patients with AKI, FAR proves promising, showing an association with increased in-hospital mortality risk. This suggests that FAR could enhance predictive accuracy in diverse diseases (7).

In the context of CKD, FAR exhibits connections with the severity of coronary artery disease and early renal damage in hypertensive patients (8). Further exploration into end-stage renal disease (ESRD), specifically in patients on peritoneal dialysis, solidifies FAR as a robust prognostic index in this population, indicating its potential as a valuable biomarker for predicting outcomes in ESRD patients (8–11).

Interestingly, the study observed a significantly lower presence of acute and chronic kidney injury in those who died compared to survivors, while the rate of routine HD was significantly higher in the former cases.

The search results highlight the relevance of FAR in diverse medical contexts beyond kidney diseases (12). Studies in spontaneous intracerebral hemorrhage patients and those with sepsis showcase FAR's prognostic value, associating higher FAR with increased risks of in-hospital mortality (12,13). Its significance is also demonstrated in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention and those with IgA nephropathy, emphasizing its broad applicability (14,15).

FAR, proposed as an indicator of inflammation and malnutrition, combines the inflammatory mediator function of fibrinogen and the reflective nature of nutritional status, vascular tone, and oxygen-carrying capacity in albumin. Its

value in predicting mortality has been evident across various diseases, such as peritoneal dialysis and acute decompensated heart failure patients with diabetes (16–18).

Despite its potential, the value of FAR in predicting prognosis in patients hospitalized in intensive care and receiving dialysis remains unclear, with limited studies available (7,11,17,19–21). A meta-analysis conducted by Rathore et al. (22) found FAR to be better than albumin, fibrinogen, and CRP in predicting mortality in intensive care unit patients, with a different cut-off value. In this study, FAR's cut-off value was 241, providing 81.75% sensitivity and 39% specificity in predicting mortality.

In our study, the presence of AKI and CKD was found to be significantly lower in those who died compared to those who survived ( $p<0.01$ ). While the association of ABH & CKD did not show a significant difference according to mortality ( $p>0.05$ ), the rate of routine HD was significantly higher in mortality cases ( $p<0.01$ ).

In our study, there was no significant difference between urea measurements according to mortality ( $p>0.05$ ), while creatinine levels were statistically significantly higher in mortality cases ( $p<0.01$ ). GFR levels were statistically significantly lower in mortality cases ( $p<0.01$ ). This is consistent with other studies in the literature (23,24).

The use of FAR in predicting the prognosis of dialysis patients in intensive care presents several advantages. FAR is a ratio of two easily accessible, inexpensive, and routinely measured parameters, reflecting the combined effect of inflammation

**Table 3: Evaluation of biochemical variables according to mortality**

	Survivors (n=100) Mean $\pm$ SD	Non-survivors (n=126) Mean $\pm$ SD	<sup>a</sup> p-value
APACHE II score	29.31 $\pm$ 6.94	34.47 $\pm$ 7.38	<0.001**
Urea	166.58 $\pm$ 93.82	185.35 $\pm$ 81.71	0.110
Creatinine	4.46 $\pm$ 1.69	5.56 $\pm$ 2.96	<0.001**
GFR (median)	14.17 $\pm$ 9.69 (10.7)	11.84 $\pm$ 10.27 (9.07)	<sup>b</sup> 0.006**
Albumin	2.81 $\pm$ 0.59	3.01 $\pm$ 0.6	0.010*
Fibrinogen	472.52 $\pm$ 162.2	519.03 $\pm$ 1209.63	0.061
FAR	163.79 $\pm$ 65.72	193.48 $\pm$ 191.07	0.005**
CRP	122.84 $\pm$ 106.64	156.72 $\pm$ 1108.81	0.020*
Procalcitonin	8.78 $\pm$ 17.09 (1.07)	10.6 $\pm$ 23.0 (2.83)	0.066

<sup>a</sup>Student's t-test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test, \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$

GFR: Glomerular filtration rate, CRP: C-reactive protein, FAR: Fibrinogen-albumin ratio

**Table 4: Diagnostic screening tests and ROC curve results for FAR**

Diagnostic Scan				ROC Curve		95% Confidence interval	p-value
	Cut-off	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value		
FAR	241	81.75	39.00	62.80	62.90	0.514–0.647	0.031

ROC: Receiver operating characteristic curve, FAR: Fibrinogen-albumin ratio



and malnutrition. It stands out as a stable and less affected parameter than other inflammatory or nutritional markers, potentially contributing to improved treatment choices and outcomes in dialysis patients.

### Study Limitations

However, the study has limitations, including its retrospective, single-center design with a small sample size. Changes in FAR over time, the impact of other inflammatory or nutritional markers, and the association of FAR with endpoints other than mortality were not assessed. While the study demonstrates an association of FAR with prognosis and mortality in patients hospitalized in intensive care and receiving dialysis, it does not establish a causal relationship.

Future research should focus on prospective, multicenter, and large-sample studies to better understand FAR's association with prognosis and mortality in this patient population. Comparative studies with other biomarkers, monitoring changes in FAR over time, investigating its relationship with other endpoints, and evaluating its usability in clinical practice are crucial for further insights.

### Conclusion

In patients receiving dialysis and admitted to the intensive care unit, this study shows a substantial correlation between FAR and mortality. The management of dialysis patients in critical care may be affected by the discovery of FAR as a possible new biomarker for mortality prediction. However, more investigation is necessary to confirm its applicability in clinical settings and fully examine its potential with a range of patient types.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** Ethical approval from the Giresun Training and Research Hospital Local Ethics Committee was obtained with decision number 37 on 18.12.2023.

**Informed Consent:** Retrospective study.

### Authorship Contributions

Concept: T.A., Design: T.A., Data Collection and/or Processing: B.Y., Analysis and/or Interpretation: T.A., B.Y., Writing: T.A., B.Y.

**Conflict of Interest:** According to the authors, there are no conflicts of interest related to this study.

**Financial Disclosure:** This study received no financial support.

### References

1. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002;15:329-337.
2. Tai H, Zhu Z, Mei H, et al. Albumin-to-Fibrinogen Ratio Independently Predicts 28-Day Mortality in Patients with Peritonitis-Induced Sepsis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7280708.
3. Xiao, L, Jia, Y, Wang X, et al. The impact of preoperative fibrinogen-albumin ratio on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clinica Chimica Acta.* 2019;493:8-13.
4. Gao K, Zhang Y, Sun S, et al. Novel inflammatory markers in the blood of patients with knee synovitis. *J Int Med Res.* 2021;49:3000605211029557.
5. You X, Zhou Q, Song J, et al. (2019). Preoperative albumin-to-fibrinogen ratio predicts severe postoperative complications in elderly gastric cancer subjects after radical laparoscopic gastrectomy. *BMC Cancer.* 2019;19:931.
6. Ruan Y, Yuan C, Liu Y, et al. High fibrinogen-to-albumin ratio is associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients. *Brain Behav.* 2021;11:e01855.
7. Xia W, Li C, Yao X, et al. Prognostic value of fibrinogen to albumin ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Intern Emerg Med.* 2022;17:1023-1031.
8. Zou Y, Zhu Z, Zhou J, et al. Fibrinogen/Albumin ratio: A more powerful prognostic index for patients with end-stage renal disease. *Eur J Clin Invest.* 2020:e13266.
9. Zhang Y. Relationship between fibrinogen/albumin ratio and early renal damage markers in patients with hypertension. *Research Square.* 2021.
10. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Creed Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. J Hypertens.* 2000;18:1207-1213.
11. Xia W, Kuang M, Li C, et al. Prognostic Significance of the Albumin to Fibrinogen Ratio in Peritoneal Dialysis Patients. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:820281.
12. Bender M, Haferkorn K, Tajmiri-Gondai S, et al. Fibrinogen to Albumin Ratio as Early Serum Biomarker for Prediction of Intra-Hospital Mortality in Neurosurgical Intensive Care Unit Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Clin Med.* 2022;11:4214.
13. Li S, Shen Y, Chang B, Wang N. Prognostic Value of Albumin-to-Fibrinogen Ratio for 28-Day Mortality among Patients with Sepsis from Various Infection Sites. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:3578528.
14. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease. *Atherosclerosis.* 1998;137:133-139.
15. Zhang DP, Mao XF, Wu TT, et al. The Fibrinogen-to-Albumin Ratio Is Associated With Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620933008.
16. Wang P, Yuan D, Zhang C, et al. High fibrinogen-to-albumin ratio with type 2 diabetes mellitus is associated with poor prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention: 5-year findings from a large cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:46.
17. Wang K, Xu W, Zha B, et al. Fibrinogen to Albumin Ratio as an Independent Risk Factor for Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:4557-4567.
18. Bao J, Gao Z, Hu Y, et al. Serum fibrinogen-to-albumin ratio predicts new-onset atrial fibrillation risk during hospitalization in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2023;23:432.
19. Zhu Y, Tao S, Zhang D, et al. Association between fibrinogen/albumin ratio and severity of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: a retrospective study. *PeerJ.* 2022;10:e13550.
20. Wang IK, Wang ST, Lin CL, et al. Early prognostic factors in patients with acute renal failure requiring dialysis. *Ren Fail.* 2006;28:43-49.
21. Albayrak T, Muhtaroglu A. The Relationship Between APACHE II Score and Immunological Parameters in Intensive Care Patients. *Van Medical Journal.* 2023;30:367-373.

22. Rathore SS, Oberoi S, Iqbal K, et al. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022;32:e2390.
23. Richter B, Sulzgruber P, Koller L, et al. Blood urea nitrogen has additive value beyond estimated glomerular filtration rate for prediction of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Intern Med.* 2019;59:84-90.
24. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1781-1786.

# Determination of the Effect of Sexual Training for Pregnant Women on the Attitude Toward Sexuality and Sexual Response During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial

Gebelere Verilen Cinsel Eğitimin, Gebelikte Cinselliğe Yönelik Tutum ve Cinsel Yanıt Etkisinin Belirlenmesi; Randomize Kontrollü Araştırma

© Neslihan Yılmaz Sezer<sup>1</sup>, © Menekşe Nazlı Aker<sup>1</sup>, © Cemile Alaca<sup>2</sup>, © Alev Zehra Dedeoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Nursing, Department of Midwifery, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Ankara, Türkiye

## Abstract

**Objectives:** This study was carried out to establish the effect of sexual training for pregnant women on the attitude toward sexuality during pregnancy and pregnancy sexual response.

**Materials and Methods:** This randomized controlled study was completed with 73 pregnant women (intervention group =36, control group =37). The data were collected using the Pregnancy Sexual Response Inventory (PSRI) and the Attitude Scale toward Sexuality during Pregnancy (ASdSP). Participants between the 14<sup>th</sup> and 22<sup>nd</sup> weeks of their pregnancy in the intervention group were provided with individual education which lasted two hours, on sexuality during pregnancy.

**Results:** PSRI and ASdSP scores of both intervention and control groups resembled each other at the beginning of the study ( $p>0.05$ ). The evaluation carried out four weeks later demonstrated that score averages for PSRI, ASdSP, anxiety about sexual intercourse during pregnancy, and approving sexuality during pregnancy of the intervention group were higher than the same scores for the control group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Sexual training during pregnancy positively affects attitudes toward sexuality and sexual response during pregnancy. Education of all pregnant women in the prenatal period about sexuality provided by nurses and midwives is recommended.

**Key Words:** Pregnancy, sexuality, education, nurses

## Öz

**Amaç:** Bu çalışma, gebelere verilen cinsel eğitimin gebelikte cinselliğe yönelik tutuma ve gebelikte cinsel yanıt etkisinin belirlenmesi amacıyla yürütülmüştür.

**Gereç ve Yöntem:** Bu randomize kontrollü bir müdahale çalışması, 73 gebe ile (eğitim grubu =36, kontrol grubu =37) tamamlanmıştır. Veriler; Gebelikte Cinsel Yanıt Envanteri (GCYE), Gebelikte Cinselliğe Karşı Tutum Ölçeği (GCKTÖ) ile toplanmıştır. Eğitim grubundaki katılımcılara, gebeliğin 14-22. haftaları arasında iki saat süren gebelikte cinsel yaşam hakkında bireysel eğitim verilmiştir.

**Bulgular:** Araştırmanın başlangıcında eğitim ve kontrol gruplarının GCYE ve GCKTÖ puanları benzerdi ( $p>0,05$ ). Dört hafta sonra yapılan değerlendirmede eğitim grubunun GCYE, GCKTÖ, gebelikte cinsel birleşmeye yönelik kaygı, gebelikte cinselliği onaylama puan ortalamalarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Gebelikte verilen cinsel eğitim, gebelikte cinselliğe yönelik tutumları ve cinsel yanıtı olumlu yönde etkilemektedir. Hemşire ve ebelerin doğum öncesi dönemde tüm gebelere cinsellik konusunda eğitim vermesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, cinsellik, eğitim, hemşireler

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Cemile Alaca, Ankara University Faculty of Medicine Department of Gynecology and Obstetrics, Ankara, Türkiye

Phone: +90 553 653 87 55 E-mail: cemilealaca@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0595-2938

Received/Geliş Tarihi: 15.12.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 18.01.2024



## Introduction

Sexuality is one of the key components of health and well-being and is affected by numerous factors (1). Pregnancy, one of the physiological changes that affect sexual health, plays a significant role in the sexual functions and behaviors of women. Pregnancy is, therefore, a process where sexual problems are widely experienced (2). In addition to the physiological reasons that are hard to change, the majority of sexual problems occur due to reasons like attitudes, taboos, lack of knowledge, and fear. In the literature, the belief that sexual intercourse during pregnancy would harm the baby (3,4), the belief that sexual intercourse is not safe, fearing sexual intercourse, shame, and problems associated with perceptual body image are counted among the reasons behind sexual problems during pregnancy (5,6). The studies further established that many couples are poorly informed about sexual health during pregnancy (7), couples hesitate to ask questions about sexuality and feel uncomfortable talking about sexuality due to shame or fear (8,9). For all these reasons, sexual health problems may occur during pregnancy.

It is noted that sexual health problems during pregnancy may cause disappointment, increased anxiety, tension between spouses, breakdown of relationships, and lower quality of sexual activity (10). A healthy pregnancy period is crucial concerning maintaining harmony and communication between spouses, enhancing the woman's quality of life, preventing potential sexual problems that may occur in the postpartum period, and raising awareness by correcting misinformation and upholding a healthy family structure. The purpose of this study is, therefore, to establish the effect of sexual training for pregnant women on the attitude toward sexuality during pregnancy and pregnancy sexual response.

## Materials and Methods

### Study Design

The study was conducted as a randomized controlled trial with two groups. Figure 1 presents the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) diagram of the study phases.

### Participants

The study was performed at the Ankara University Cebeci Hospital Obstetric Clinic from March to June 2023. The sample size was determined by conducting a power analysis that uses the G\*Power 3.1.0 software package. In the literature, results of a study by Afshar et al. (11), which analyzed the effects of sexual training provided to pregnant women on the sexual functions of pregnant women (Intervention group= 26.6±4.3, Control group= 19.6±8.4), were taken as a basis and the effect

size was calculated as  $d=1.05$ . The minimum number of samples required to be included in the study for a 99% statistical power and 0.05 margin of error was determined as 70 in total; response =35 and control =35. Study drop-out rate was given as 6%. The number of samples in this study was, therefore, determined as 74 (experimental =37 and control =37). Seven hundred and twenty-one pregnant women were evaluated for the study. Out of those pregnant women, 635 were excluded from the study due to not fulfilling the criteria and 12 refused to take part in the study. One participant of the 74 randomized participants was excluded in the study process because of the sexual intercourse during pregnancy is prohibited by the physician (Figure 1).

The inclusion criteria were (1) being primigravida, (2) having a singleton pregnancy, (3) being between 14–22 weeks of pregnancy (to eliminate the trimester effect by ensuring that both evaluations were in the 2nd trimester), (4) living with their partners. Exclusion criteria for participants were listed as follows; (1) pregnant woman or her partner was previously diagnosed with sexual dysfunction, (2) sexual intercourse during pregnancy is prohibited by the physician, which could result in a risky situation, and (3) use of psychiatric drugs such as antidepressants.

### Randomization

In order to ensure similarity between groups, participants were randomly assigned to either intervention or control group,

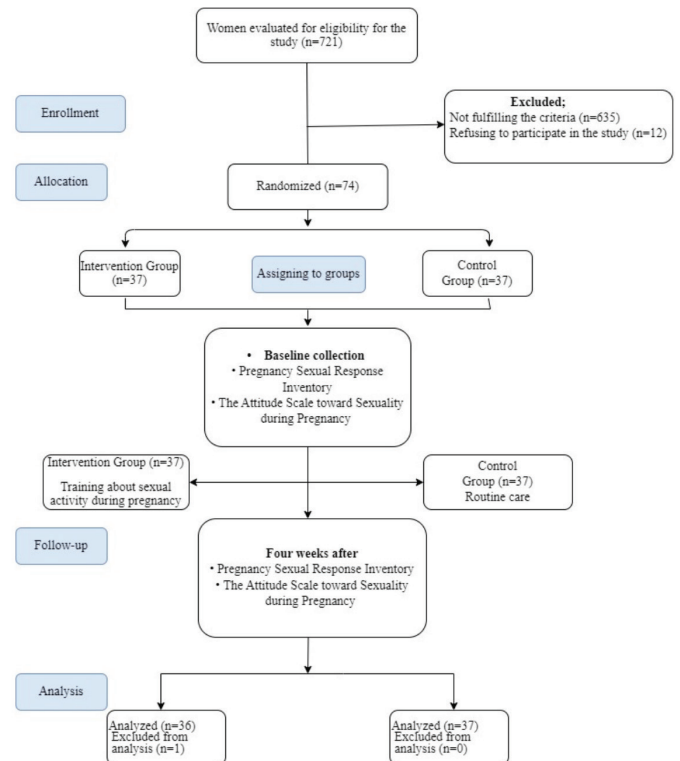


Figure 1: CONSORT diagram

CONSORT: The Consolidated Standards of Reporting Trials

in blocks. Each step of the study was conducted in accordance with the CONSORT (Figure 1).

### Prevention of Bias

Stratified randomization was preferred for the prevention of selection bias. Data collection forms for the prevention of detection bias were applied by a researcher who was uninformed of research groups.

### Procedure

For study purposes the patients were divided in two different groups. After initial evaluation of the women who applied to the pregnancy clinic for the eligibility criteria, eligible women were informed about the trial and written informed consents of these women were obtained. Women were randomly distributed among study groups using the block randomization method. The following practices were applied in the working groups:

**Control Group:** Only the routine procedure, and nothing else, was applied to the pregnant women in this group. Data collection forms were applied to the pregnant women in this group, at the beginning of the trial and four weeks later.

Once the data collection stage of the study was completed, the "Information Manual on Sexual Activity During Pregnancy" was also provided to the participants in the control group.

**Intervention Group:** The pregnant women in this group were trained about sexual activity during pregnancy. Individual training lasted for approximately two hours. The content of the training consists of genital anatomy, concepts associated with sexuality, physiology of sexual activity during pregnancy, factors affecting sexual activity during pregnancy, misconceptions/myths about sexuality during pregnancy, alternative ways other than sexual intercourse, sexual positions during pregnancy, and the importance of open communication between couples.

At the end of the training, homework was assigned to pregnant women, to be practiced at home, which included "sharing sexual feelings and opinions with the spouse, sharing sexual problems and concerns with the spouse, and use of alternative options other than sexual intercourse". Moreover, the "Information Manual on Sexual Activity During Pregnancy" was provided to them and they were asked to read the information given in the manual and share them with their spouses. Data collection forms were applied to the pregnant women in this group, at the beginning of the trial and four weeks after the training.

### Data Collection Tools

The "Pregnancy Sexual Response Inventory (PSRI)" and the "Attitude Scale toward Sexuality during Pregnancy (ASTsDP)" were used to collect data.

**PSRI:** The PSRI was developed by Rudge et al. (12) and adapted into Turkish by Nakip et al. (13). Assessing sexuality

and sexual problems in pregnant women, the scale consists of two sections and a total of 38 items. The first section (12 items) questions the demographic characteristics (age, gestational age, socioeconomic status, smoking habits, whether the pregnancy was intended or not, and use of condoms) of the pregnant women. The second section (26 items) questions sexual functions in "prepregnancy" and "during pregnancy" (frequency of sexual activity, sexual desire, sexual satisfaction, arousal, orgasm, dyspareunia, sexual difficulties and sexual dysfunction, initiation of sexual intercourse, and opinion of the pregnant woman's partner on the sexual response). The total score ranges from 0 to 100, and higher scores indicate a better sexual response. In the Turkish reliability study for the scale, the Cronbach alpha coefficient was found as 0.79 for the pregnancy process (13). Cronbach alpha value was found as 0.62 in the first measurement and 0.61 in the second measurement, for the pregnancy process.

**The ASTsDP:** ASTsDP was developed in the Turkish language by Yılmaz Sezer and Şentürk Erenel (14) to determine the attitudes of pregnant women and men whose spouse is pregnant toward sexuality during pregnancy. It consists of three sub-dimensions "[Anxiety about Sexual Intercourse during Pregnancy (Anxiety), Dysfunctional Beliefs and Values about Sexuality during Pregnancy (Beliefs and Values), Approving Sexuality during Pregnancy (Approval)]" and 34 items. It is a five-point Likert-type scale. High scores on the total ASTsDP indicate that the attitudes toward sexuality during pregnancy are positive. Cronbach's alpha value was found as 0.90 (14). In this study, Cronbach alpha value was calculated as 0.88 in the first measurement and 0.92 in the second measurement.

### Statistical Analysis

SPSS Windows 25.0 software package was used for statistical analysis, and  $p < 0.05$  was considered significant. This method pays regard to skewness and kurtosis values generated from the data set to test normality. Skewness and kurtosis values were found between  $\pm 2$ , which was considered the evidence of the normal distribution. The chi-square statistic was used for testing relationships between categorical variables. Independent-samples t-test was used in the comparison of two independent groups and the Paired-samples t-test was used in the two paired groups.

### Ethical Aspect of the Research

For conducting the study, an ethical approval was obtained from Ankara University Health Sciences Sub-Ethics Committee (date: 19.12.2022, decision no: 20/189) and permission from the relevant hospital. Written informed consent was obtained from all participants admitted into the scope of the sample. The research was conducted as subject to the Declaration of Helsinki.

## Results

The descriptive characteristics and prepregnancy PSRI scores of the participants are given in Table 1. No significant differences were found between the groups ( $p>0.05$ ).

At the beginning of the research, there was no statistically significant difference in terms of PSRI and AStSdP scores between the groups ( $p>0.05$ ). When the PSRI and AStSdP scores of study groups are compared four weeks later, the PSRI, Anxiety, Approval, and AStSdP score averages of the intervention group are found to be higher than the score averages of the control group ( $p<0.05$ ). In addition, the PSRI, Anxiety, Beliefs and Values, Approval, AStSdP score averages of the intervention group from four weeks later and the PSRI, Anxiety, Approval, AStSdP score averages of the control group from four weeks later are both higher than the initial score averages ( $p<0.05$ ) (Table 2).

## Discussion

The PSRI scores of the intervention group and control group were close to each other at the beginning of the research. However, in the assessment made four weeks later, a difference was found between the intervention group and control group, regarding the scores of sexual response during pregnancy. Sexual response scores of pregnant women who were provided with sexual training during pregnancy were found to be higher than the scores of the control group. Previous studies in this field confirm the results of the present study. As the result of Alizadeh et al. (15) prospective randomized controlled trial, there was a statistically significant difference in the mean score of PSRI and Sexual Quality of Life-Female in the training group and the control group. Similarly, Navidian et al. (16) showed that sexual activity and responses increased significantly in the intervention group after sex education. Another research conducted in Iran revealed that, after the education, the mean

**Table 1: Distribution of participants' descriptive characteristics (n=73)**

Socio-demographic and obstetric characteristics	Control group (n=37)	Intervention group (n=36)	Total	Analysis	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	t <sup>a</sup>	p-value
Age	26.19 $\pm$ 4.12	28.08 $\pm$ 5.25	27.12 $\pm$ 4.78	-1.717	0.090
Age of spouse	30.46 $\pm$ 4.72	31.78 $\pm$ 5.14	31.11 $\pm$ 4.94	-1.142	0.257
Week of pregnancy	17.97 $\pm$ 1.52	18.58 $\pm$ 2.97	18.27 $\pm$ 2.35	-1.144	0.258
	n (%)	n (%)	n (%)	$\chi^2$ <sup>b</sup>	p-value
<b>Educational status</b>					
Primary school	10 (27)	5 (13.9)	15 (13.9)		
High school	19 (51.4)	22 (61.1)	41 (56.2)	1.932	0.381
University	8 (21.6)	9 (25.0)	17 (23.3)		
<b>Status of working at an income-generating job</b>					
Unemployed	33 (89.2)	31 (86.1)	64 (87.7)	0.160	0.689
Working	4 (10.8)	5 (13.9)	9 (12.3)		
<b>Smoking habits</b>					
Frequent or heavy smoker	1 (2.7)	3 (8.3)			
Occasional smoker	6 (16.2)	5 (13.9)		1.146	0.564
Non-smoker	37 (81.1)	36 (77.8)			
<b>Pregnancy intention</b>					
Intended	31 (83.8)	29 (80.6)	60 (82.2)	0.130	0.719
Unintended	6 (16.2)	7 (19.4)	13 (17.8)		
<b>Condom using habit</b>					
Not using	30 (81.1)	30 (83.3)	60 (82.2)		
Using before pregnancy	4 (10.8)	4 (11.1)	8 (11.0)	0.186	0.911
Frequent or very frequent user	3 (8.1)	2 (5.6)	5 (6.8)		
Prepregnancy PSRI scores	66.89 $\pm$ 10.92	67.08 $\pm$ 13.02	66.99 $\pm$ 11.92	-0.068	0.946

<sup>a</sup>Independent samples t-test, <sup>b</sup>Chi-square, PSRI: Pregnancy sexual response inventory, SD: Standard deviation, Min.-Max.: Minimum-Maximum

of the total score of sexual function of pregnant women turned out to be significantly higher in the intervention group than the control group's mean difference (11). In line with these findings, it appears that the training on sexuality during pregnancy positively affects sexual response during pregnancy.

While the AStSdP scores of the intervention group and the control group were close at the beginning of the research, a difference was found with respect to the AStSdP scores between the intervention group and the control group in the assessment performed four weeks later. Attitude toward sexuality during pregnancy scores of pregnant women who were provided with sexual training during pregnancy were found to be higher than the scores of the control group. Furthermore, four weeks later, anxiety and approval scores of pregnant women who were trained, regarding sexual intercourse during pregnancy, were higher than the control group, while the belief and values scores were found to be similar in both groups. These results indicate that pregnant women trained on sexuality during pregnancy are less anxious about sexuality during pregnancy and they exhibit attitudes affirmative of sexuality during pregnancy at higher levels. In the literature, it is stated that having knowledge about sexual life during pregnancy affects attitudes toward sexuality and that individuals who receive information have a more positive attitude (16,17). Navidian et al. (16) stated that sexual counseling decreased traditional perceptions about sexual activity, especially during pregnancy. Riazi et al. (17) stated that traditional perceptions about fear of harming the fetus, infections, and unpleasant feelings about sexual activity during

pregnancy decreased in women participating in sex education classes. Also, Pakray et al. (18) stated that sexual education and counseling given to pregnant women were effective in creating a positive attitude toward sexuality. Similarly, Avcıbay and Gökyıldız Sürücü (19) showed that possessing adequate knowledge in the field of sexual counseling serves as an effective predictor for the reduction of negative attitudes and beliefs towards sexuality during pregnancy. In line with these results, it appears that the training on sexuality during pregnancy positively affects attitudes toward sexuality during pregnancy. In our research, the attitudes that involve beliefs and values against sexuality during pregnancy remain unaffected by the provided training, which can be attributed to the fact that such beliefs and values involve attitudes that are formed in the longer term through the interaction of factors such as personal characteristics and the characteristics of the community they live in. Further response and monitoring studies may be required for longer terms in order to alter the negative attitudes that involve beliefs and values against sexuality during pregnancy.

In our study, another notable finding was that both the control and experimental groups exhibited higher scores in sexual response, attitude toward sexuality during pregnancy, anxiety, and approval four weeks after the intervention compared to their baseline scores. The fact that all participating pregnant individuals were in their second trimester throughout the study, coupled with the potential increase in adaptation to pregnancy within the four weeks following the initial assessment, might have positively influenced responses towards sexuality during

**Table 2: Comparison of the PSRI and AStSdP scale scores of the groups (n=73)**

	Control group (n=37)	Intervention group (n=36)	Analysis	
	Mean ± SD	Mean ± SD	t <sup>a</sup>	p-value
PSRI (1)	49.73±11.65	49.61±19.42	0.033	0.974
PSRI (2)	58.56±18.42	66.44±13.70	-2.069	0.042
Analysis <sup>b</sup>	t=-2.993 p=0.005	t=-5.676 p<0.000		
Anxiety (1)	33.73±6.47	33.22±6.66	0.330	0.742
Anxiety (2)	35.68±5.29	38.17±3.78	-2.311	0.024
Analysis	t=-2.402 p=0.022	t=-4.921 p<0.000		
Beliefs and values (1)	41.84±5.87	40.81±6.72	0.700	0.486
Beliefs and values (2)	42.19±4.70	43.03±4.69	-0.763	0.448
Analysis	t=-0.504 p=0.617	t=-2.489 p=0.018		
Approval (1)	48.54±8.35	48.11±8.33	0.220	0.827
Approval (2)	51.03±9.30	57.94±6.88	-3.606	0.001
Analysis	t=-2.254 p=0.030	t=-8.346 p<0.000		
AStSdP (1)	124.11±15.04	122.14±16.77	0.528	0.599
AStSdP (2)	128.89±15.29	139.14±13.49	-3.033	0.003
Analysis	t=-3.014 p=0.005	t=-9.475 p<0.000		

<sup>a</sup>Independent samples t-test, <sup>b</sup>Paired-samples t-test

(1) Baseline

(2) Assessment after four weeks

PSRI: Pregnancy Sexual Response Inventory, SD: Standard deviation, AStSdP: Attitude Scale toward Sexuality during Pregnancy

pregnancy. Additionally, the data collection forms utilized in the study may have potentially contributed to obtaining a certain level of positive response in the assessment four weeks later, independently of the educational intervention, by providing participants with opportunities to contemplate the subject under investigation. Nevertheless, it is noteworthy that the increase in scores in the control group was not as pronounced as in the group receiving sexual education during pregnancy.

### Study Limitations

This research has some limitations. In order to control the effect of pregnancy on sexuality, only pregnant women in the second trimester were included in the sample of the study. The effects of the education given in the study, during the third trimester of pregnancy and in the postpartum period, were not monitored. Additionally, partners of pregnant women were not included in the study.

### Conclusion

In conclusion, this study demonstrates that the sexual training provided during pregnancy positively increases attitudes toward sexuality during pregnancy and improves sexual response. Pregnant women's knowledge of sexuality affects their attitudes and behaviors toward sexuality during pregnancy. In order to improve sexual health and solve potential problems at an earlier stage, sexual health training should be addressed as an essential component of prenatal care. Nurses and midwives, providing training and consultancy services on a number of subjects, for the purpose of protecting and enhancing the pregnant women's and their family's health in the prenatal period should also integrate the issue of sexuality during pregnancy into the process. Education of every pregnant woman in the prenatal period on sexuality is recommended.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** For conducting the study, an ethical approval was obtained from Ankara University Health Sciences Sub-Ethics Committee (date: 19.12.2022, decision no: 20/189) and permission from the relevant hospital.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all participants admitted into the scope of the sample.

### Authorship Contributions

Concept: N.Y.S., M.N.A., C.A., A.Z.D., Design: N.Y.S., M.N.A., Data Collection or Processing: N.Y.S., M.N.A., A.Z.D., Analysis and/or Interpretation: M.N.A., Literature Search: N.Y.S., M.N.A., C.A., A.Z.D., Writing: N.Y.S., M.N.A.

**Conflict of Interest:** No potential conflict of interest any financial or non-financial interest was reported by the authors.

**Financial Disclosure:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

1. WHO. Defining sexual health: report of a technical consultation on sexual health, 28-31 January 2002, Geneva. Geneva: World Health Organization; 2006.
2. Aslan G, Aslan D, Kizilyar A, Ispahi C, Esen A. A prospective analysis of sexual functions during pregnancy. *Int J Impot Res.* 2005;17:154-157.
3. Koyun A. Gebelikte cinsel fonksiyonların değerlendirilmesi. *AUHSJ.* 2012;170-175.
4. Branecka-Woźniak D, Wójcik A, Błażejewska-Jaśkowiak J, Kurzawa R. Sexual and Life Satisfaction of Pregnant Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17.
5. Sadi ZB, Aksu H. Gebelikte eşlerin cinsel yaşamı ve etkileyen etmenlerin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;19:128-138.
6. Topatan S, Koç E. Gebelik döneminde yaşanan kadın cinsel sıkıntı durumu ve ilişkili faktörler. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi.* 2020;34.
7. Fok WY, Chan LY, Yuen PM. Sexual behavior and activity in Chinese pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:934-938.
8. Badri T, Maamri A, El Kissi Y. Impact of pregnancy on sexuality: a cross-sectional study of 100 tunisian women. *Tunis Med.* 2017;95:482-487.
9. Aribi L, Ben Houidi A, Masmoudi R, Chaabane K, Guermazi M, Amami O. [Female sexuality during pregnancy and postpartum: a study of 80 Tunisian women]. *Tunis Med.* 2012;90:873-877.
10. Gałazka I, Drosdzol-Cop AB, Naworska B, Czajkowska M, Skrzypulec-Plinta V. Does anxiety modify sexuality of pregnant women? *Ginekol Pol.* 2017;88:662-669.
11. Afshar M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Merghti-Khoei ES, Yavarikia P. The effect of sex education on the sexual function of women in the first half of pregnancy: a randomized controlled trial. *J Caring Sci.* 2012;1:173-181.
12. Rudge CV, Calderon IM, Dias A, et al. Design and validity of a questionnaire to assess sexuality in pregnant women. *Reprod Health.* 2009;6:12.
13. Nakip G, Gürşen C, Baran E, et al. Psychometric properties of the Turkish version of the pregnancy sexual response inventory. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304:101-107.
14. Yılmaz Sezer N, Şentürk Erenel A. Development of an attitude scale toward sexuality during pregnancy. *J Sex Marital Ther.* 2021;47:492-507.
15. Alizadeh S, Riazhi H, Majd HA, Ozgoli G. The effect of sexual health education on sexual activity, sexual quality of life, and sexual violence in pregnancy: a prospective randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21:334.
16. Navidian A, Kykhaee A, Imani M, Taimoori B, Soltani P. The effect of group sexual counseling on the sexual response of pregnant women. *IJWHR.* 2017;5:60-65.
17. Riazhi H, Zadeh SB, Beigi AM, Amini L. The effect of sexual health education on sexual function during pregnancy. *Payesh (Health Monitor).* 2013;12:367-374.
18. Pakray A, Ahmadi A, Jahani Y, Ghazanfarpour M. Effect of educational counseling on knowledge and attitude of pregnant women towards sex during pregnancy. *Disease and Diagnosis.* 2020;9:52-58.
19. Avcıbay B, Gökyıldız Sürücü Ş. Examining predictive factors of the student midwives' attitudes and beliefs about sexuality during pregnancy within the framework of sexual counseling. *ESTUDAM Public Health Journal.* 2021;6:93-104.



# Rapunzel Syndrome Causing Gastric Outlet Obstruction in A 12-Year-Old Girl: Report of A Case and Review of the Literature

## 12 Yaşındaki Bir Kız Çocukta Mide Çıkım Tıkanıklığına Neden Olan Rapunzel Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

© Bilge Gördü, © Tutku Soyer

Hacettepe University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Surgery, Ankara, Türkiye

### Abstract

Rapunzel syndrome (RS) is a rare condition presenting with hair accumulation in the stomach that extends to small intestine. It may cause gastric outlet and intestinal obstruction. The most common clinical signs are abdominal pain, palpable mobile mass and vomiting. A 12-year-old girl with a history of trichotillomania, trichophagia, attention deficit and hyperactivity disorder presented with gastric outlet obstruction. A bezoar completely filling the stomach and reaching to third part of the duodenum was detected in abdominal ultrasound. Removal of the trichobezoar via gastrotomy was the treatment of choice. Herein we report a 12-year-old girl with RS to discuss the clinical features and treatment options in this rare presentation.

**Key Words:** Bezoar, trichobezoar, Rapunzel Syndrome, child

### Öz

Rapunzel sendromu (RS) midede biriken saçların ince barsakta obstrüksiyona neden olabilecek şekilde uzandığı nadir bir durumdur. Mide çıkımında ve barsakta tıkanıklığına neden olabilir. En sık görülen klinik belirtiler karın ağrısı, ele gelen mobil kitle ve kusmadır. Trikotilomani, trikofaji, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu öyküsü olan 12 yaşında kız hasta, mide çıkım tıkanıklığı nedeniyle başvurdu. Batın ultrasonunda mideyi tamamen dolduran ve duodenumun üçüncü kısmına uzanan bezoar tespit edildi. Trikobezoarın gastrotomi yoluyla çıkarılması tercih edildi. Burada, bu nadir görülen tablonun klinik özelliklerini ve tedavi seçeneklerini tartışmak amacıyla 12 yaşında RS'li bir kız çocuğunu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Bezoar, trikobezoar, Rapunzel Sendromu, çocuk

### Introduction

Bezoars are concretions that occur as a result of the accumulation of non-absorbable fibers such as hair and plant fibers in the gastrointestinal tract. The most common type of bezoar is the trichobezoar, which is mostly made of hair. Trichobezoar is a rare condition almost exclusively seen in young females (1). Rapunzel syndrome (RS) is an unusual and rare form of trichobezoar extending into the small intestine. The name "Rapunzel" syndrome comes from the Grimm Brothers' fairytale and this syndrome was first described by Vaughan et al. in 1968 (2).

The most common clinical findings in trichobezoar cases are abdominal pain, palpable firm and mobile masses. However, more serious complications can also be seen in trichobezoars that extend to the small intestines, such as intestinal obstruction, perforation, intussusception, cholangitis and pancreatitis (3,4). A 12-year-old girl diagnosed with RS, which causes gastric outlet obstruction and has trichobezoars extending along the duodenum, is presented to discuss the difficulties experienced in the diagnosis and treatment of trichobezoars with acute gastric obstruction.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Bilge Gördü, Hacettepe University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Surgery, Ankara, Türkiye

Phone: +90 505 351 10 30 E-mail: bilgegordu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7095-7225

Received/Geliş Tarihi: 05.09.2023 Accepted/Kabul Tarihi: 03.11.2023



## Case Presentation

A 12-year-old female, admitted to hospital with epigastric mass and non-bilious vomiting. Heart rate was 90/min, respiratory rate was 16/min, blood pressure was 120/80 mmHg and body temperature was 37.5 °C. In her medical history that she has been following up for trichotillomania, trichophagia and attention deficit and hyperactivity disorder. She has been using methylphenidate (20 mg, Ritalin, USA) and risperidone (0.5 mg, Risperdal, Turkey) treatment. Laboratory findings were all within normal limits, including complete blood cell counts, serum electrolyte levels, liver and renal function tests. She complained of weight loss in last ten days. Abdominal examination revealed a non-tender palpable mass in the epigastric region. Abdominal ultrasonography (USG) revealed large foreign body completely filling the stomach. Abdominal computed tomography (CT) scan confirmed a large bezoar completely filling the stomach and extending to the third part of the duodenum (Figure 1). Upper gastrointestinal endoscopy revealed that her entire stomach was filled with trichobezoar and it extended from the gastric cardia to the pylorus. It was not possible to remove the bezoar with forceps and surgical exploration was planned in the same session. Laparotomy was performed with midline incision above umbilicus and the bezoar was removed by gastrotomy on the anterior aspect of the stomach (Figure 2).

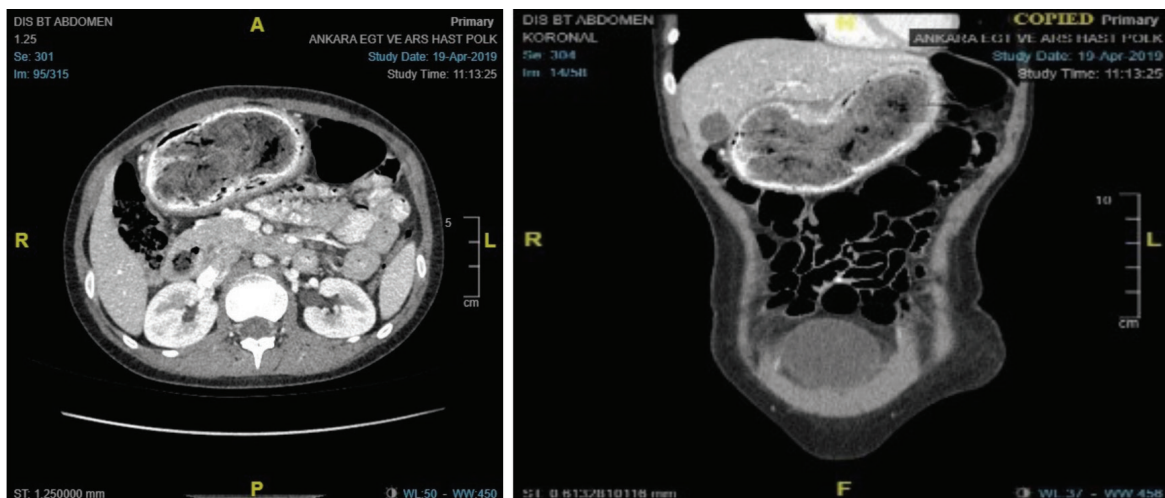
She had an eventful postoperative recovery and fed orally on the 3<sup>rd</sup> postoperative. She was discharged after detailed psychiatric counselling on the 6<sup>th</sup> postoperative day. Two years later, she was admitted to our department with abdominal pain. She had stopped her psychiatric medical treatment for the last 6 months and started trichophagia. The USG showed no gastric outlet obstruction. She was consulted to pediatric psychiatry department again and has been following up with no symptoms.

A detailed PUBMED searched was performed by using the keywords "child, bezoar, obstruction, Rapunzel". Table 1 summarizes these cases with RS with gastric outlet obstruction.

## Discussion

The word "bezoar" comes from the Arabic word "bedzehr" or the Persian word "padzhar," meaning "protecting against a poison" (3). The first reference to a bezoar in a human was in 1779 during an autopsy of a patient who died from gastric perforation and peritonitis (4). Bezoars are named as phytobezoar (fruit, vegetable fibres), lactobezoar (milk residues) and trichobezoar (hair, nylon) according to their content. Trichobezoars are due to the accumulation of indigestible materials such as hair, nylon or wool in the stomach associated with trichotillomania and trichophagia. Human hair is resistant to digestion and peristalsis. As the hair continues to be swallowed, it becomes a mass by accumulating in the stomach folds along with the mucus and nutrients. Although it is more common in girls, mainly because they have long hair, a boy eating his sister's hair has also been reported (5).

RS is a rare form of trichobezoar and trichobezoars extend into the duodenum and small intestine. Affected patients can remain asymptomatic for a long time. The bezoar continues to grow and symptoms appear in the late stages. The most common findings in children are epigastric mass, epigastric pain, nausea, vomiting, weight loss, hematemesis, diarrhea or constipation (6). Besides causing gastrointestinal obstruction, they can also cause stomach ulcers, obstructive jaundice and acute pancreatitis (3,4). Protein-losing enteropathy, iron deficiency anemia and megaloblastic anemia are other complications related malabsorption.



**Figure 1:** Axial and coronal CT scan showing extension of the trichobezoar

CT: Computed tomography



**Figure 2:** Whole trichobezoar showing stomach cast, duodenal cap and long tail

The bezoar sometimes breaks off from the large mass and causes obstruction in the small intestines and may cause emergency surgical operation (7). In addition to obstruction, they can cause intussusception in different segments of the intestine. USG may be the first choice in diagnosis because the bezoar may cause intussusceptions (10). The acute surgical treatment in RS mostly correlates with obstructions and complications. Trichobezoars that usually cause partial gastric outlet obstruction and complete obstruction is extremely rare (3,11). We found 21 cases reporting RS that cause complete or partial gastric outlet obstruction with small intestine extension (Table 1). The most common clinical symptom was abdominal pain, palpable mass and vomiting. Most of the cases present with non-bilious vomiting. Our patient was diagnosed after the non-bilious vomiting and clinical findings of gastric outlet obstruction. One should be aware of whether

**Table 1: Complete or partial gastric outlet obstruction with Rapunzel syndrome**

Number	Study	Sex	Age of patient	Presenting features	Diagnostic methods	Management
1	Flaherty et al. (17)	Female	1.5	Vomiting Early satiety	CT	Laparotomy
2	Kumar et al. (18)	Male	3	Vomiting Constipation PICA Abdominal pain Abdominal mass	USG/CT	Endoscopy, laparotomy
3	Kim and Nam (19)	Female	8	Vomiting Epigastric pain Abdominal mass	CT	Endoscopy, laparotomy
4	Gonuguntla and Joshi (3)	Female	5	Vomiting Abdominal pain Abdominal mass	CT	Laparotomy
5	Khanna et al. (20)	Female	6	Vomiting Abdominal pain	Abdominal radiograph	Laparotomy
6	Lalith et al. (21)	Female	12	Vomiting Abdominal pain Constipation Loss of appetite	Abdominal radiograph USG CT	Laparotomy
7	Mazzei et al. (22)	Female	14	Vomiting Weight loss Epigastric pain Abdominal mass	USG, CT	Endoscopy, laparotomy
8	Kyin et al. (23)	Female	11	Abdominal pain Vomiting Constipation Weight loss	CT	Laparotomy
9	Czerwińska et al. (24)	Female	16	Vomiting Abdominal mass	USG, CT	Laparotomy
10	Raikar et al. (25)	Female	12	Vomiting Abdominal pain	CT	Endoscopy, laparotomy
11	Winsett et al. (26)	Female	13	Vomiting Diarrhea Epigastric pain	CT	Laparotomy
12	Rogers et al. (27)	Female	2	Vomiting Diarrhea	Endoscopy	Laparotomy

Table 1: Continued						
Number	Study	Sex	Age of patient	Presenting features	Diagnostic methods	Management
13	Al Wadan et al. (28)	Female	7	Vomiting Abdominal pain Distention	Endoscopy	Laparotomy
14	Chogle et al. (29)	Female	3	Vomiting Pain Weight loss	USG, CT, MRI, ERCP	Laparotomy
15	Nwankwo et al. (30)	Female	7	Abdominal pain Vomiting Nausea	Abdominal radiograph	Laparotomy
16	Singla et al. (31)	Female	9	Abdominal pain Vomiting Loss of appetite	USG	Laparotomy
17	Quraishi et al. (32)	Female	5	Vomiting Abdominal mass	Barium contrast study CT	Endoscopy laparotomy
18	Senapati et al. (33)	Female	8	Fever Vomiting Abdominal pain Hematochezia	Abdominal radiograph USG Barium contrast study	Laparotomy
19	Sharma et al. (34)	Female	12	Vomiting Hematemesis	Abdominal radiograph Endoscopy	Laparotomy
20	Hirugade et al. (5)	Male	6	Abdominal pain Vomiting Loss of appetite Weight loss	Abdominal radiograph Barium contrast study	Laparotomy
21	Belsky et al. (35)	Female	6	Abdominal pain Vomiting Constipation	Abdominal radiograph Oral contrast study	Laparotomy
22	Our case	Female	12	Vomiting Abdominal mass Weight loss	USG CT	Endoscopy laparotomy

trichotillomania is in the history or alopecia is on physical examination when bezoar is clinically suspected. The history of these patients may include other psychological disorders that cause bezoar, such as pica, obsessive compulsive disorder, depression, anorexia nervosa and substance abuse. In addition to psychiatric problems, social causes such as family quarrels, school changes, loss of parents can also create a predisposition (8). Our patient had a history of trichotillomania, tricophagia and psychological reasons such as the separation of the mother and father. However, the history of trichotillomania is suggestive for diagnosis, all patients with bezoars should be consulted to psychological evaluation.

Trichobezoars can be detected as a palpable mobile, well-circumscribed mass in physical examination. Erect abdominal X-ray may be useful for diagnosis and evaluation of complications. However, despite the large ileal perforation due to trichobezoar, a case without pneumoperitonium on erect abdominal X-ray was reported, which was associated with the trichobezoar completely covering the perforated area (9). Trichobezoars can be diagnosed a firm epigastric

mass in 88% of cases and USG is often the first imaging study performed in the clinical setting of a lump in the epigastrium (10). USG could be used to support diagnosis but few other causes of upper abdominal masses are showed intense sonic shadow like trichobezoar in USG (11). CT is another radiological option after USG to show the size and configuration of the bezoar and to differentiate it from gastrointestinal tumors such as gastrointestinal stromal tumor extending into the gastric lumen, thus it helps diagnose and demonstrate mechanical bowel complications (12). Although CT and magnetic resonance imaging (MRI) examination are used to exclude other mass causes in the differential diagnosis, upper gastrointestinal system endoscopy is also considered the gold standard for diagnosis. In this case, it was shown that the bezoar extended to the small intestine in the USG and CT performed before the endoscopy. In our case, the stomach was completely filled with hair and the attempts for endoscopic removal was failed. Although most of the patients underwent endoscopy, only one of the patients had successful endoscopic removal (13). Patients with partial gastric obstruction were more eligible for endoscopic treatment.

If endoscopic removal is not possible, removal of bezoars with gastrotomy via laparotomy is recommended. The first successful surgical intervention was made by Schonborn in 1885 (14). The first attempt at laparoscopy was made by Nirasawa et al. (15). In addition to surgical treatment, various other modalities such as extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), enzymatic therapy, metoclopramide and acetylcysteine have been reported as successful treatment options (15). In our case, surgical treatment was the only choice because of very large trichobezoar completely filling the stomach. Patients with small intestinal extension should also undergo detailed exploration of the entire duodenum and jejunum.

Recurrence of trichobezoar is not uncommon. But psychological treatment is one of the most important steps in these patient's treatment and it is also regular part to prevent recurrence. The most important evidence of this is that the case who had gastrotomy because of bezoar nine years ago, was operated again for bezoar at the age of twenty-five, because she continued her psychiatric treatment irregularly (16). In some cases, as in our patient, although the diagnosis is known, advanced tests and treatments may be required in cases who do not use their medications regularly and do not comply to appropriate treatment. Therefore, preventive measures should be taken into consideration in patients who are incompliant to their psychiatric treatment.

## Conclusion

RS is a rare form of trichobezoars that can cause gastric outlet obstruction and require emergency surgical treatment. When endoscopic methods are insufficient in large masses, detailed imaging methods should be used to evaluate mass size and extension before the surgery. Psychiatric evaluation should be performed in all cases to prevent recurrence.

## Ethics

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from the patient's family.

## Authorship Contributions

**Conflict of Interest:** All authors declare no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial and non-financial benefits have been received or will be received from any party related directly or indirectly to the subject of this article.

## References

- Gorter RR, Kneepkens CM, Mattens EC, et al. Management of trichobezoar: case report and literature review. *Pediatr Surg Int.* 2010;26:457-463.
- Vaughan ED Jr, Sawyers JL, Scott HW Jr. The Rapunzel syndrome. An unusual complication of intestinal bezoar. *Surgery.* 1968;63:339-343.
- Gonuguntla V, Joshi DD. Rapunzel syndrome: a comprehensive review of an unusual case of trichobezoar. *Clin Med Res.* 2009;7:99-102.
- Naik S, Gupta V, Naik S, et al. Rapunzel syndrome reviewed and redefined. *Dig Surg.* 2007;24:157-161.
- Hirugade ST, Talpallikar MC, Deshpande AV, et al. Rapunzel syndrome with a long tail. *Indian J Pediatr.* 2001;68:895-896.
- Frey AS, McKee M, King RA, et al. Hair apparent: Rapunzel syndrome. *Am J Psychiatry.* 2005;162:242-248.
- Hoover K, Piotrowski J, St Pierre K, et al. Simultaneous gastric and small intestinal trichobezoars--a hairy problem. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1495-1497.
- Miltenberger RG. Habit Reversal Treatment Manual for Trichotillomania. In: Woods, D.W., Miltenberger, R.G. (eds) *Tic Disorders, Trichotillomania, and Other Repetitive Behavior Disorders.* Springer, Boston, MA. 2001;170-195.
- Singh S, Wakhlu A, Pandey A, et al. Complicated Rapunzel syndrome mimicking intussusception. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr0820103277.
- Malpani A, Ramani SK, Wolverson MK. Role of sonography in trichobezoars. *J Ultrasound Med.* 1988;7:661-663.
- Ratcliffe JF. The ultrasonographic appearance of a trichobezoar. *Br J Radiol.* 1982;55:166-167.
- Narra R, Guntamukkala A, Rao CB, et al. Rapunzel syndrome: a case of trichobezoar with small bowel complications. *Surg J (NY).* 2022;8:e293-e296.
- Chun SW, Lee K, Park YJ, et al. [Rapunzel syndrome removed with enteroscopy in a child]. *Korean J Gastroenterol.* 2019;74:42-45.
- Kim SK, Beck AR. Multiple small bowel perforations: an unusual complication of trichobezoar. *Mt Sinai J Med.* 1972;39:293-299.
- Nirasawa Y, Mori T, Ito Y, et al. Laparoscopic removal of a large gastric trichobezoar. *J Pediatr Surg.* 1998;33:663-665.
- Obinwa O, Cooper D, Khan F, et al. Rapunzel syndrome is not just a mere surgical problem: A case report and review of current management. *World J Clin Cases.* 2017;5:50-55.
- Flaherty DC, Aguilar F, Pradhan B, et al. Rapunzel syndrome due to ingested hair extensions: Surgical and psychiatric considerations. *Int J Surg Case Rep.* 2015;17:155-157.
- Kumar M, Maletha M, Bhuddi S, et al. Rapunzel syndrome in a 3-year-old boy: A menace too early to present. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2020;25:112-114.
- Kim JS, Nam CW. A case of rapunzel syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2013;16:127-130.
- Khanna K, Tandon S, Yadav DK, et al. Rapunzel syndrome: a tail too long to tell! *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018224756
- Lalith S, Gopalakrishnan KL, Ilangoan G, et al. Rapunzel Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:TD01-TD02 .
- Mazzei A, Centonze A, Aloï IP, et al. Rapunzel syndrome: endoscopy, laparotomy, or laparoscopy? *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2021;26:66-67.
- Kyin C, Patel P, Casas-Melley A, et al. Acute case of trichobezoar diagnosed from computed tomography and 3D images: rapunzel syndrome re-examined. *Cureus.* 2023;15:e35597.
- Czerwińska K, Bekiesińska-Figatowska M, Brzewski M, et al. Trichobezoar, rapunzel syndrome, tricho-plaster bezoar - a report of three cases. *Pol J Radiol.* 2015;80:241-246.
- Raikar S, Wali P, Khan S. Recurrence of Rapunzel syndrome. *J Pediatr.* 2010;157:343-343.e1.
- Winsett F, Ting J, Harting MT. Rapunzel syndrome: a rare case requiring surgical management of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2019;48:e38-e39.
- Rogers HK, Phadke O, Glaser AM. The curious case of Rapunzel syndrome: a rare non-trichobezoar. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:783-784.
- Al Wadan AH, Al Kaff H, Al Senabani J, et al. 'Rapunzel syndrome' trichobezoar in a 7-year-old girl: a case report. *Cases J.* 2008;1:205.
- Chogle A, Bonilla S, Browne M, et al. Rapunzel syndrome: a rare cause of biliary obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:522-523.
- Nwankwo E, Daniele E, Woller E, et al. Trichobezoar presenting as a gastric outlet obstruction: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;34:123-125.

31. Singla SL, Rattan KN, Kaushik N, et al. Rapunzel syndrome--a case report. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1970-1971.
32. Quraishi AH, Kamath BS. Rapunzel syndrome. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:611.
33. Senapati MK, Subramanian S. Rapunzel syndrome. *Trop Doct.* 1997;27:53-54.
34. Sharma V, Gupta H, Lamoria S, et al. Tale of a hairy tail: Rapunzel syndrome. *Intern Emerg Med.* 2016;11:759-760.
35. Belsky J, Whitcomb V, Zimmerman E, et al. Rapunzel syndrome: diagnosis via radiograph and history. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30:352-353.

# İzole Optik Nörit ile Prezente Olan Nörosifiliz Olgusu

## A Case of Neurosyphilis with Isolated Optic Neuritis

© Rıza Tan<sup>1</sup>, © Caner Baydar<sup>1</sup>, © Hamit Genç<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Van, Türkiye

### Öz

Sadece oküler tutulum ile prezente olan ve dermatolojik ya da nörolojik ve başka bir sistemik bulgusu olmayan, bir sifiliz olgusunu sunmayı amaçladık. Sol gözde 3 ay önce başlayan bulanık görme ve renkli görmeye azalma şikayeti bulunan hastada, optik nörit etiolojisine yönelik yapılan laboratuvar ve radyolojik incelemelerde sifilizin varlığını venereal hastalık araştırma laboratuvarı ve treponema pallidum hemagglutinasyon testi gibi serolojik testlerle tespit ettik. Hastanın solda göz dibi bakışı normaldi, görsel uyarılmış potansiyeli latansı sağa göre sınırdan uzun bulundu. İndirekt oftalmoskopik incelemede majör patoloji saptanmadı. Hasta kronik retrobulber nörit olarak kabul edildi. Sifilizin optik tutulumu genellikle tek taraflı ya da bilateral perinörit, anterior veya retrobulber nörit ya da papil ödem şeklinde olabilir. Sifilizde gözlenen optik nörit tablosunda sıklıkla beklenen asemptomatik gidiş olmakla birlikte bazen hızlı progresyon gösteren vizyon kaybı olabilir. Bu olguda semptomatik, sifilizin primer tedavisine klinik yanıtı iyi olan ve tama yakın iyileşme gösteren izole optik nöritle prezente olan nörosifiliz olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Optik nörit, sifiliz, nörosifiliz

### Abstract

We aimed to present a case of syphilis presenting with only ocular involvement and no dermatologic or neurologic or other systemic findings. In the patient who had blurred vision and decreased color vision in the left eye that started 3 months ago. In laboratory and radiological examinations for optic neuritis etiology, we detected the presence of syphilis with serological tests such as venereal disease research laboratory and treponema pallidum hemagglutination test. Ophthalmoscopic examination of the patient was normal on the left, and the visual evoked potential latency was longer than on the right. The patient was considered to have chronic retrobulbar neuritis. Optic involvement of syphilis can usually be unilateral or bilateral perineuritis, anterior or retrobulbar neuritis, or papilledema. In the presentation of optic neuritis observed in syphilis, there is often an expected asymptomatic course, but sometimes rapidly progressive vision loss may occur. In this case, a case of neurosyphilis presenting with isolated optic neuritis who is symptomatic, has a good clinical response to the primary treatment of syphilis and has almost completely healed is presented.

**Key Words:** Optic neuritis, syphilis, neurosyphilis

### Giriş

Sifiliz *Treponema pallidum* etkenli birden fazla sistemi tutan kronik bir hastalıktır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun prevalansındaki artış ile birlikte sifiliz gibi gonorel enfeksiyonlarda da belirgin artış bildirilmiştir (1).

Nörosifilizde göz bulguları genellikle hastalığın üçüncü evresi olan tersiyer dönemde gözlenir ve bazen hastalığın ilk ve tek bulgusu olabilmektedir. Göz tutulumu sıklıkla posterior üveit prezantasyonu şeklinde olmakla birlikte birçok göz patolojisi görülebilir. Bu olguda izole optik nörit ile prezente olan nörosifiliz olgusu sunulmuştur.

**Sunulan:** Olgumuz 4. Uluslararası ve 8. İlaç ve Tedavi Kongresi 16-20 Eylül 2023, Bafra KKTC'de sözel bildiri olarak sunulmuştur.

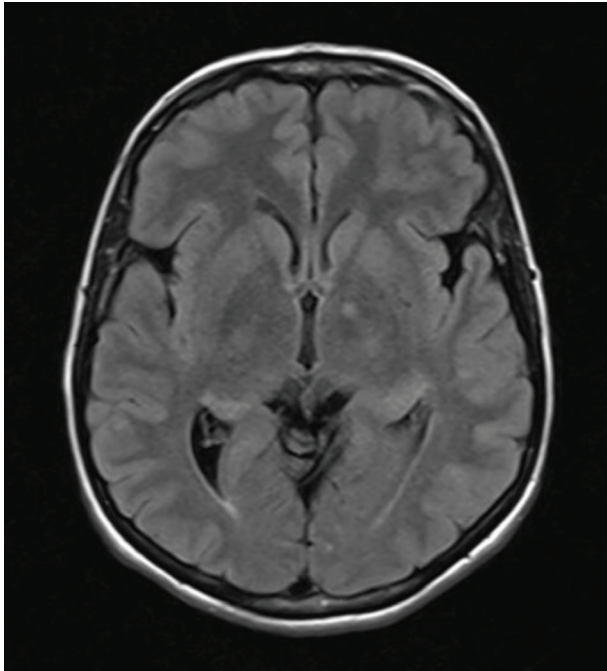
**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Caner Baydar, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye  
Tel.: +90 535 853 19 25 E-posta: canerbaydar@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4102-9155

**Geliş Tarihi/Received:** 10.04.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.03.2024



## Olgu Sunumu

Kırk dört yaş kadın hasta sol gözde 3 aydır olan bulanık görme ve renkli görmede azalma şikayetiyle yatırıldı. Yapılan muayenede; solda göz hareketleri ağırlı ve renkli görmede bozukluk saptandı, ayrıca solda relatif afferent pupil defekti (RAPD) pozitif saptandı, görme keskinliği için yapılan Snellen testinde görme 10/20 olarak değerlendirildi. Optik koherans tomografi teknik nedenlerle çekilemedi ve diğer sistemik muayenede ek patoloji saptanmadı. Göz konsültasyonu sonrasında yapılan değerlendirmelerde solda retrobulber nöritle tespit edilen hastada ek nörolojik bulgu saptanmadı. Optik nöritle etiyolojisine yönelik yapılan laboratuvar ve radyolojik incelemelerde venereal hastalık araştırma laboratuvarı (VDRL) ve *T. pallidum* hemaglutinasyon testi pozitif saptandı. Yapılan beyin manyetik rezonans (MR) ve spinal kord MR incelemesinde sol temporalde ve sol globus pallidusta (Şekil 1), sol serebellar pedinkülde (Şekil 2) hiperintens spesifik olmayan yamasal tarzda ve kontrast tutmayan beyaz cevher değişiklikleri gözlemlendi. Mevcut bulgular multipl skleroz ile ilişkilendirilmesine de olası demiyelinizan hastalık ayırıcı tanısı açısından yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde BOS direkt bakıda hücre saptanmadı, BOS basıncı 20 mmH<sub>2</sub>O, BOS proteini 40 mg/dL, glukozu 55 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 89 mg/dL), BOS klor 120 mEq/Lt ve oligoklonal bant negatif saptandı. BOS VDRL tetkiki teknik sebepler dolayısıyla çalışılmadı. Uyarılmış potansiyellerden VEP testi uygulandı, Sol gözde VEP latansı 122 msn, ampliüdü 7 mikrovolt olarak bulundu. Sağ göz VEP ölçümü



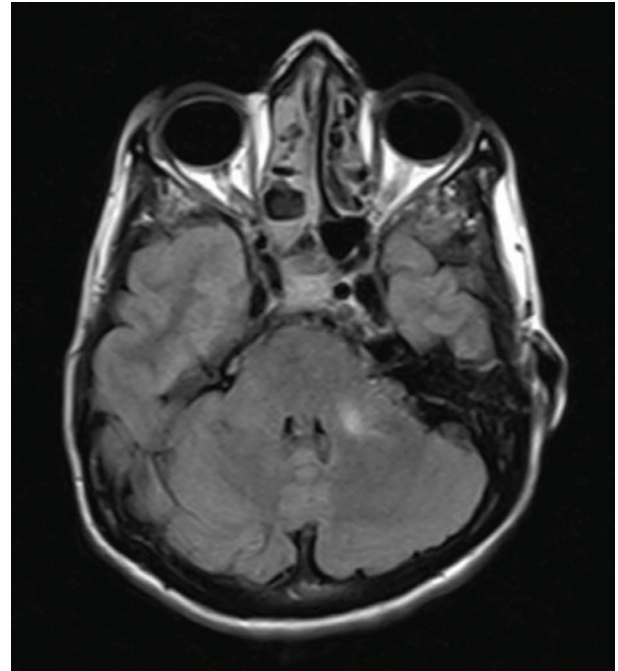
**Şekil 1:** Sol temporalde ve sol globus pallidusta hiperintens spesifik olmayan yamasal tarzda ve kontrast tutmayan beyaz cevher değişiklikleri

normal saptandı. Diğer laboratuvar testleri normaldi. Cildiye ve kadın doğum konsültasyonları normal olarak sonuçlandı. Psikoz tanısı eskiye ait olsa da yapılan psikiyatri konsültasyonunda akut psikoz düşünülmedi ve mevcut tedavisine devam edilmesi önerildi. Enfeksiyon hastalıkları ile görüşülerek hastaya sifilizin primer tedavisi olan antibiyoterapi başlandı. Hastanın retrobulber nöritle tablosu kronik evrede tespit edildiği için kortizon tedavisi verilmedi. Antibiyotik tedavi sonunda hastada solda göz hareketleriyle ağırlı azalma ve renkli görmede düzelme gözlemlendi.

## Tartışma

Nörosifilizin farklı klinik bulgularla seyretmesi ve hastalığın her döneminde ortaya çıkabilmesi nedeniyle ayırıcı tanısı zordur (2).

Zineb ve ark.'nın (3) yaptığı çalışmada 30 nörosifiliz olgusundan 13'ünün (%43,3) epileptik nöbetle 7'sinin (%23,3) demansla, 6'sının (%20) bulanık görme şikayetiyle başvurduğu bildirilmiştir. Aslan ve ark. (4) tarafından nörosifiliz tanısı konulan üç hastadan ikisi santral sinir sistemi semptomlarıyla başvurmuştur. Timmermans ve Carr (5) tarafından 161 nörosifilis olgusunun yaklaşık %51'inde nöropsikiyatrik belirtiler olduğu; Danielsen ve ark. (6) tarafından 92 olgunun %36'sında nörolojik belirtilerin, %12'sinde ise psikiyatrik belirtilerin ilk başvuru nedeni olduğu bildirilmiştir. Bizim olgumuzun da ilk şikayeti sol gözde bulanık görme ve renkli görmede bozulma idi. Ayrıca hastamızın eski öyküsünde 5 yıldır psikotik bozukluk olduğu ve uzun süredir (2 yıldır) amisülpirid tedavisi aldığı öğrenildi. Klinik



**Şekil 2:** Sol serebellar pedinkülde hiperintens spesifik olmayan yamasal tarzda ve kontrast tutmayan beyaz cevher değişiklikleri



takipte sifiliz tanısı almadan daha önce psikotik bozukluk tanısı ile psikiyatri takipleri olan hastanın güncel psikiyatrik muayenesi için yapılan ilgili bölüm değerlendirilmesinde akut psikoz düşünülmemesi ve eski takip ve tedavilerinin kronik süreçte olması gerekçesiyle mevcut psikotik tablo sifiliz enfeksiyonu ile ilişkilendirilmedi.

Sifilizde nörolojik tutulum olduğunda oküler tutulum, ön ve/veya arka segmenti tutacak şekilde, hastalığın hemen hemen tüm evrelerinde tek bulgu olarak ortaya çıkabilir. Nörosifiliz olgularının yaklaşık %18'inde oftalmolojik bulgular gözlemlenebilir (7). Sifilizin optik tutulumu genellikle tek taraflı ya da bilateral perinörit, anterior veya retrobulber nörit ya da papil ödem şeklinde olabilir. Sifilizde gözlenen optik nörit tablosunda sıklıkla beklenen asemptomatik gidiş olmakla birlikte bazen hızlı progresyon gösteren vizyon kaybı olabilir (7). Retrobulber nöritlerde optik disk bakışı normal olabilir. RAPD testi semptomatik tarafta pozitif saptanabilir. Nörosifilize ait retbulber nörit prezentasyonunda da benzer oküler muayene bulguları saptanabilir (7).

Genelde oküler bulgular şiddetli olduğundan erken tanı konulduğu takdirde antibiyotik tedavisine zaman kaybetmeden başladığında oldukça olumlu sonuçlar alınmaktadır. Bizim olgumuzda da verilen antibiyotik tedavisi sonrası renkli görmede azalma bulgusu ve göz hareketleriyle birlikte oluşan ağrı şikayetinde iyileşme gözlenmiştir.

Bu olguda semptomatik, sifilizin primer tedavisine klinik yanıtı iyi olan ve tama yakın iyileşme gösteren izole optik nöritle prezente olan nörosifiliz olgusu sunulmuştur. Bu olguda olduğu gibi optik nörit tablosu ile prezente olan hastalarda sistemik

inceleme ve geniş ayırıcı tanı analizinin yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır.

### Etik

**Hasta Onayı:** Hastadan aydınlatılmış hasta onamı alındı.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: R.T., C.B., H.G., Dizayn: R.T., C.B., H.G., Veri Toplama veya İşleme: R.T., C.B., H.G., Analiz veya Yorumlama: R.T., C.B., H.G., Literatür Arama: R.T., C.B., H.G., Yazan: R.T., C.B., H.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı.

### Kaynaklar

1. Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe Br Med J 2002;324:1324-1347.
2. Demir NA, Sümer Ş, Çimen G, et al. Üveitle başvuran nörosifilis olgusu. Klimik Derg. 2019;32:335-337.
3. Zineb TI, Mariam M, Rajae H, et al. Biological diagnosis and monitoring of neurosyphilis: study of cerebrospinal fluid in 30 cases. MOJ Clin Med Case Rep. 2017;7: 280-283.
4. Aslan K, Bozdemir H, Bıçakçı Ş, et al. Nörosifiliz: farklı prezentasyonları. Türk Nöroloji Dergisi. 2012;18:168-172.
5. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1727-1730.
6. Danielsen AG, Weismann K, Jørgensen BB, et al. Incidence, clinical presentation, and treatment of neurosyphilis in Denmark, 1980-1997. Acta Derm Venereol. 2004;84: 459-462.
7. Smith GT, Goldmeier D, Migdal C. Neurosyphilis with optic neuritis: an update. Postgrad Med J. 2006;82:36-39.