





ISSN: 2146-2631  
eISSN: 2587-053X

# KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

*Kafkas Journal of Medical Sciences*

**Kafkas J Med Sci**

Bu dergi Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin akademik yayın organıdır.  
*This journal is an official academic publication of Kafkas University Faculty of Medicine.*

## Endekslenme (Indexed in)

**TÜBİTAK-ULAKBİM**

**Türkiye Atıf Dizini**

**Türk Medline**

**EBSCO**

**Google Scholar**

**DergiPark Akademik**

**DOAJ**

## Yönetim (Administration)

**Prof. Dr. Hüsnü KAPU**, İmtiyaz Sahibi / Rektör (*Owner / President*)

## Editöryal Kurul (Editorial Board)

Baş Editör (*Editor-In-Chief*)

**Prof. Dr. Sinan KOCATÜRK**

Editör Yardımcıları (*Associate Editors*)

**Doç. Dr. Seyit Ali BİNGÖL**

**Doç. Dr. Turgut ANUK**

**Dr. Öğr. Üyesi Emine BARAN DENİZ**

**Dr. Öğr. Üyesi Hatice Esra DURAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Ramazan SABIRLI**

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Mert BAŞARAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Tahir ATAÖZDEN**

Yabancı Dil Editörü (*English Editor*)

**Doç. Dr. Hamit Serdar BAŞBUĞ**

**Doç. Dr. Serhat TUNÇ**

İstatistik Editörü (*Statistical Editor*)

**Doç. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU**

## İletişim (Correspondence)

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi  
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
36300 KARS - TÜRKİYE

Tel: 474 225 11 96

Fax: 474 225 11 93

E-mail: meddergi@kafkas.edu.tr

Web: <http://meddergi.kafkas.edu.tr>

## Yayın Hizmetleri (Publication Service)

Tasarım ve Uygulama (*Graphic Design*)  
BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.  
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay - Ankara  
Tel: (312) 431 30 62  
[www.bayt.com.tr](http://www.bayt.com.tr)

Baskı (*Printing*)  
Miki Matbaacılık Ltd. Şti.  
Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik - Ankara  
Tel: (312) 395 21 28

Baskı Tarihi (*Printing Date*): 15 Aralık 2020

## Danışma Kurulu (Advisory Board)

---

- Prof. Dr. Ahmet Taha ALPER**, Siyami Ersek Eğitim Araştırma Hastanesi, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. Ebubekir BAKAN**, Atatürk Üniversitesi, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. Okay BAŞAK**, Adnan Menderes Üniversitesi, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. Duran CANATAN**, Akdeniz Kan Hastalıkları Vakfı, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. Ali KOLUSARI**, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. Kürşad TÜRKDOĞAN**, Sabahattin Zaim Üniversitesi, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. Ayla ÖZCAN**, Gazi Üniversitesi, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. Hilal ÖZCEBE**, Hacettepe Üniversitesi, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ**, Çukurova Üniversitesi, TÜRKİYE  
**Doç. Dr. Barış Doğu YILDIZ**, Ankara Şehir Hastanesi, TÜRKİYE  
**Prof. Dr. İrina ZARNADZE**, Javakhishvili Tiflis Devlet Üniversitesi, GÜRCİSTAN

## Hakem Listesi (Referees List)

---

- |                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Abdulkadir ÖZGÜR</b>       | <b>Mehmet EKEN</b>            |
| <b>Alparslan Kadir DEVRİM</b> | <b>Mehmet HAMAMCI</b>         |
| <b>Bahar KELEŞ</b>            | <b>Mine Esin OCAKTAN</b>      |
| <b>Basri ÇAKIROĞLU</b>        | <b>Muhammed YAYLA</b>         |
| <b>Binali ÇATAK</b>           | <b>Nadide NABİL KAMILOĞLU</b> |
| <b>Can ÖNER</b>               | <b>Özlem SARIŞEN ADIGÜZEL</b> |
| <b>Didem ÖZGÜR</b>            | <b>Refik BADEMCI</b>          |
| <b>Engin KAPLAN</b>           | <b>Sabahattin KOCADAĞ</b>     |
| <b>Fatih ÇİFTÇİ</b>           | <b>Serhat KARAMAN</b>         |
| <b>Fatih Mehmet YAZAR</b>     | <b>Sinan KOCATÜRK</b>         |
| <b>Halil ÖZCAN</b>            | <b>Süleyman Utku UZUN</b>     |
| <b>Hande ARSLAN</b>           | <b>Şükran KOCA</b>            |
| <b>Hasan ÇANTAY</b>           | <b>Tolga KASACI</b>           |
| <b>Hüsamettin VATANSEV</b>    | <b>Turgut DOLANBAY</b>        |
| <b>İrfan ÇINAR</b>            | <b>Ülken Tunga BABAOĞLU</b>   |
| <b>Lütfi Saltuk DEMİR</b>     | <b>Yahya Kemal GÜNAYDIN</b>   |

## İçindekiler / Contents

### ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

- Kars'ta Devlet ve Üniversite Hastanesi Çocuk Polikliniğine Başvuran Çocukların Annelerinin Güncel Çocukluk Aşıları Hakkındaki Bilgi Durumu ve Etkileyen Etmenler** ..... 173  
Knowledge Status and Affecting Factors about the Current Childhood Vaccines of Mothers of Children Applying to State and University Hospital Pediatric Clinics in Kars  
*Multehan Evran, Hayrunnisa Bekis Bozkurt*  
doi: 10.5505/kjms.2020.93206
- Effects of Sesamol on Experimental Cisplatin Nephrotoxicity Model**..... 180  
Deneysel Sisplatin Nefrotoksitesisi Modelinde Sesamolün Etkileri  
*Mehmet Emin Dilek, Ali Gurel, Akif Dogantekin, Kazım Sahin, Ibrahim Hanifi Ozercan, Necip Ilhan, Huseyin Celiker*  
doi: 10.5505/kjms.2020.54277
- Investigation of the Levels of Blood MDA, GSH and Nitric Oxide Levels in Patients with Probable Alzheimer's Disease** ..... 188  
Alzheimer Hastalığı Olan Hastalarda Kan MDA, GSH ve Nitrik Oksit Düzeylerinin Araştırılması  
*Aysel Guven, Kezban Yildiz Dalgınlı, Hacer Culhaoglu, Nergiz Huseyinoglu, Selen Ilhan Alp*  
doi: 10.5505/kjms.2020.89801
- Evaluation of Intensive Care Unit Infections in Kafkas University Hospital – A 5 Years Analysis**..... 195  
Kafkas Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi – 5 Yıllık Analiz  
*Abdullah Gumus, Cigdem Eda Balkan Bozlak*  
doi: 10.5505/kjms.2020.36097
- Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu Tedavisinde Kombine Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti ve Anterior Palatoplasti Sonuçlarımız** ..... 200  
The Results of Combined Expansion Sphincter Pharyngoplasty and Anterior Palatoplasty in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome  
*İhsan Kuzucu, Deniz Baklacı*  
doi: 10.5505/kjms.2020.32748
- Sıçanlarda Çölyak Hastalığı Oluşturma Potansiyeline Sahip Gliadin Maruziyetinde Ferula pseudalliacea Rech. f. Bitkisinin Sitoprotektif Etkileri** ..... 205  
Cytoprotective Effects of *Ferula pseudalliacea Rech. f.* Herb Against Gliadin Exposure That Can Cause Celiac Disease  
*Hüseyin Gündüçoğlu, Gökhan Oto, İrfan Bayram, Ahmet Cumhuri Dülger, Mehmet Fırat*  
doi: 10.5505/kjms.2020.87369
- Safe Method for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Geriatric Patients: Minimally Invasive Parathyroidectomy**..... 214  
Geriyatrik Hastalarda Primer Hiperparatiroidi Tedavisinde Güvenli Yöntem: Minimal İnvazif Paratiroidektomi  
*Mehmet Fatih Ekici, Fatih Kuzu, Sezgin Zeren, Ali Cihat Yıldırım, Erhan Akdemir, Faik Yaylak, Kevser Onbasi, Mustafa Cem Algin*  
doi: 10.5505/kjms.2020.48243
- Bir Üniversite Hastanesinde Doğum Yapan Annelerin Anne Sütü ve Emzirmeye İlişkin Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi** ..... 221  
Evaluation of Knowledge and Behavior of Mothers Who Gave Birth in a University Hospital Regarding Breast Milk and Breastfeeding  
*Fatma Yağmur Evcil, Gülsüm Zoroğlu*  
doi: 10.5505/kjms.2020.26429

**Tonsillektomi Sonrası Kanaması Olan Hastaların Değerlendirilmesi ..... 228**  
Evaluation of Patients with Hemorrhage after Tonsillectomy  
*Buğra Subaşı*  
doi: 10.5505/kjms.2020.48208

**The Role of s-TREM in Distinction of Congestive Heart Failure and Pneumonia in Patients With Dyspnea in the Emergency Department..... 233**  
Nefes Darlığı ile Acil Servise Başvuran Hastalarda s-TREM'in Konjestif Kalp Yetmezliği ve Pnömoni Ayrımındaki Rolü  
*Ceren Sen Tanrikulu, Hilal Hocagil, Emine Gencer, Ercan Gencer, A. Cunevt Hocagil*  
doi: 10.5505/kjms.2020.06937

**Effect of Obsessive Compulsive Disorder on Word Stem Completion Test (WSCT) and Cognitive Processes ..... 240**  
Obsesif Kompulsif Bozukluğun Kelime Kökü Tamamlama Testi (KKT) ve Bilişsel Süreçlere Etkisi  
*Emine Fusun Akyuz Cim, Adem Aydın, Abdullah Atli, Faruk Kurhan*  
doi: 10.5505/kjms.2020.56767

**Erzurum İli Ölüm Bildirim Sistemi Verilerinin Zamansal Değişimi ve 2017 Yılı Ölümlerinin Değerlendirilmesi ..... 246**  
Temporal Change of Erzurum City Death Notification System Data and Evaluation of 2017 Deaths  
*Meryem Merve Ören, Emine Füsün Karaşahin, Mahmut Uçar, Özgür Çelebi, Savaş Karahasanoğlu*  
doi: 10.5505/kjms.2020.22590

#### **OLGU SUNUMU / CASE REPORT**

**A Rare Cause of Urinary Retention in Women: Urethral Caruncle ..... 253**  
Kadınlarda Üreter Retansiyonunun Nadir Bir Nedeni: Üretral Karunkül  
*Engin Kolukcu, Tufan Alatli, Faik Alev Deresoy, Latif Mustafa Ozbek, Dogan Atilgan*  
doi: 10.5505/kjms.2020.24119

#### **DERLEME / REVIEW**

**Triage of General Oncological Surgery During COVID-19 Pandemic..... 257**  
COVID-19 Pandemisi Sırasında Genel Onkolojik Cerrahide Triaaj  
*Ali Cihat Yildirim, Mehmet Fatih Ekici, Sezgin Zeren, Faik Yaylak, Mustafa Cem Algin*  
doi: 10.5505/kjms.2020.65642



# Kars'ta Devlet ve Üniversite Hastanesi Çocuk Polikliniğine Başvuran Çocukların Annelerinin Güncel Çocukluk Aşuları Hakkındaki Bilgi Durumu ve Etkileyen Etmenler

*Knowledge Status and Affecting Factors about the Current Childhood Vaccines of Mothers of Children Applying to State and University Hospital Pediatric Clinics in Kars*

Multehan Evran<sup>1</sup>, Hayrunnisa Bekis Bozkurt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Harran İlçe Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa; <sup>2</sup>Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to determine the knowledge status, about the routine childhood immunization schedule, of the mothers of children who applied to the state and university hospitals in Kars and the factors affecting this.

**Material and Method:** A total of 376 mothers from two centers were included in this cross-sectional study. A questionnaire was applied by face to face interview. Current vaccination schedule was asked one by one to determine the status of mothers' knowledge. Knowing at least 8 of the 9 vaccines was considered as a high score. The mothers' scores on these questions were considered as dependent variables, and their sociodemographic and biodemographic characteristics were accepted as independent variables.

**Results:** 27.7% of mothers knew all vaccines and the most well-known vaccine was BCG (% 94.9%). There was a significant relationship between the mother's knowledge status about vaccination and the type of family, the type of marriage, the mother's educational status, whether the mother was informed about the vaccination and the mother's recalling of the baby's weight (respectively  $p<0.05$ ). When logistic regression analysis is performed; recalling of the baby's weight is related more than 3 times, non-arranged type of marriage is related about 1.9 times, being informed about vaccines by the healthcare personnel is related 1.8 times with higher knowledge status.

**Conclusion:** Some childhood vaccines are less known to mothers. High awareness for their babies, ability to make own decisions and well education are required form others with a high knowledge status about vaccines. Healthcare personnel also have important responsibilities in this regard.

**Key words:** vaccines; knowledge; mothers; immunization schedule

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Kars'taki devlet ve üniversite hastanesine başvuran çocukların annelerinin çocukluk dönemi rutin aşuları hakkındaki bilgi durumunu ve bunu etkileyen etmenleri tespit etmektir.

**Materyal ve Metot:** Araştırma iki merkezden toplam 376 anne dâhil edilerek kesitsel olarak gerçekleştirildi. Yüz yüze görüşme sureti ile anket uygulandı. Güncel aşı takvimindeki aşular teker teker sorularak annelerin bilme durumu tespit edildi. Dokuz aşıdan en az sekizini bilmek yüksek puan olarak kabul edildi. Annelerin bu sorulardan aldıkları puan bağımlı değişken, sosyodemografik ve biyodemografik özellikleri bağımsız değişken olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Annelerin %27,7'si tüm aşuları bilirken en fazla bilinen BCG aşısıydı (%94,9). Annenin aşı bilgi durumu ile ailenin tipi, evlilik şekli, annenin eğitim durumu, anneye yapılan aşı hakkında bilgi verilip verilmediği ve annenin bebeğin kilosunu hatırlaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktayken ( $p<0,05$ ), lojistik regresyon yapıldığında bebeğin kilosunu bilme durumu 3 kattan daha fazla; evlilik şeklinin görücü usulü olmaması yaklaşık 1,9 kat; aşular hakkında sağlık personeli tarafından bilgi verilmesi 1,8 kat yüksek bilgi durumu ile ilişkili bulundu.

**Sonuç:** Bazı çocukluk çağı aşularının anneler tarafından bilinirliği düşüktür. Aşular hakkında daha bilgili anneler için, bebeği ile ilgili farkındalığı yüksek, kendi kararlarını verebilen, eğitilmiş anneler gereklidir. Aşuyu yapan sağlık personeline de bu konuda önemli sorumluluklar düşmektedir.

**Anahtar kelimeler:** aşular; bilgi; anneler; aşı programı

**İletişim/Contact:** Multehan Evran, Harran İlçe Sağlık Müdürlüğü, Şanlıurfa, Türkiye • **Tel:** 0554 558 21 85 • **E-mail:** multehan9@hotmail.com • **Geliş/Received:** 10.06.2019 • **Kabul/Accepted:** 02.10.2020

**ORCID:** Multehan Evran, 0000-0002-3947-9122 • Hayrunnisa Bekis Bozkurt, 0000-0001-8642-4872

## Giriş

Aşılar; kişileri bulaşıcı hastalıklardan korumak, bu hastalıkların toplumda yayılmasını engellemek ve bazı bulaşıcı hastalıkları dünyadan silme amacı güder. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bulaşıcı hastalıkları önlemede maliyet-yarar açısından en etkili yöntemi aşilar olarak kabul etmektedir ki aşılama maliyetleri, bulaşıcı hastalıklardan dolayı kaybedilen iş gücü maliyetlerinin çokça altında olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında kurtarılan ve kurtarılabilecek olan milyonlarca hayat ise aşının maliyet avantajının yanında etkinlik yönünü de ortaya koymaktadır<sup>1,2</sup>.

Doğumda beklenen yaşam süresini en çok bebeklik ve çocukluk çağı aşilari etkilemektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki bebek ölümleri incelendiğinde başta bulaşıcı hastalıklar olmak üzere ölümlerin %20'si önlenbilir sebeplerden meydana gelmektedir. Bu sebeple DSÖ; verem, difteri, boğmaca, tetanos, çocuk felci ve kızamık hastalıklarına karşı aşilari 1974'ten beri tüm çocukların bir yaşını doldurmadan aşılarmaları için çalışmaktadır<sup>2,3</sup>. Türkiye'de ise aşilamalar 1880'li yıllarda çiçek aşisi ile başlamış olmakla birlikte eradikasyonlar, savaşlar, sosyal nedenlerden dolayı zaman içinde aşı takvimi hem geliştirilmiş hem değişmiştir. 1981'de genişletilmiş bağışıklama programı başlatılmış olup 2005'te verem, difteri, boğmaca, tetanos, çocuk felci, kızamık ve hepatit B hastalıklarıyla birlikte yedi hastalığa karşı aşilarin, aşı programında yer aldığı görülmektedir<sup>4</sup>. 2019 yılı güncel aşı takviminde ise var olan bu aşilara ek olarak Haemophilus Influenzae tip B (Hib), pnömokok, kızamıkçık, kabakulak, hepatit A ve suçiçeği aşilari da yer almaktadır<sup>5</sup>.

Dünyada bölgelerin gelişmişlik düzeyiyle aşılama arasındaki ilişki farklılıklar göstermektedir. Az gelişmiş ülkelerde altyapının yetersizliği ve sağlık personelinin nicel eksikliği temel sorun olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise ebeveynlerin eğitim düzeylerinden bağımsız olarak, aşilar konusunda yeterli ve doğru bilgiye ulaşamama aşılama düzeyinin esas etkenidir<sup>2,6</sup>.

Bu çalışma, Kars'taki devlet ve üniversite hastanesine başvuran çocukların annelerinin bebeklik ve çocukluk çağı rutin aşilari hakkında bilgi durumları ve bunları etkileyen etmenleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

## Materyal ve Metot

Kesitsel şekilde planlanan bu araştırmanın evrenini Kars Harakani Devlet Hastanesi Çocuk Polikliniği ve Kafkas Üniversitesi (KAÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk

Polikliniği'ne müracaat eden 0–11 aylık bebeklerin anneleri oluşturmaktadır. Hastanelerin bilgi işlem merkezlerinden mükerrerleri çıkarılmış olarak elde edilen 2018 yılı verilerine göre; Kars Harakani Devlet Hastanesi Çocuk Poliklinikleri'ne 14336, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Polikliniklerine 1469 başvuru mevcuttur. Örneklem alınan kişi sayısı  $n=N \cdot t^2 \cdot p \cdot q / [d^2 \cdot (N-1) + t^2 \cdot p \cdot q]$  formülü ile hesaplandı<sup>7</sup>. N: evrendeki kişi sayısı (15805), n: örneklem alınacak kişi sayısı, p: bir olayın toplumda görülme sıklığı (bilinmeyen prevalans: %50), q: (1-p) bir olayın toplumda görülmemesi sıklığı (%50), t: belirli serbestlik derecesinde ve saptanan yanılma düzeyinde t tablosundan bulunan teorik değer (1,96), d: olayın görülme sıklığına göre yapılmak istenen +/- sapma (0,05). Buna göre örneklem alınacak kişi sayısı 376 olarak belirlendi. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 81829502,903/28 sayılı etik kurul izni alınmıştır. 01.02.2019 tarihinden itibaren herhangi bir nedenle çocuk polikliniklerine müracaat eden ilk 376 anne çalışmaya alındı. 01.02.2019–01.04.2019 tarihleri arasında araştırmanın yürütücüleri tarafından bilgilendirilmiş olur formu okunduktan sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden annelerden orantılı olarak, Kars Harakani Devlet Hastanesi Çocuk Polikliniği'nden 351 ve KAÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Polikliniği'nden 35 kişi tamamlanana kadar veriler toplanmaya devam etti. Çalışmaya 0–11 aylık bebeği olan, Türkçe konuşabilen, çalışmaya katılmaya gönüllü, koopere ve oryante anneler ile veri toplama sürecinde mükerrer başvuruları olan annelerin yalnız ilk başvurusu dâhil edilirken; bir yaş üzeri çocuğu olan, Türkçe konuşamayan, çalışmaya katılmak istemeyen anneler çalışmaya dâhil edilmedi.

## Veri Toplama Araçları

Toplamda 34 sorudan oluşan veri toplama formu yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplandı. Araştırma için gerekli verilerin toplanması amacıyla iki form hazırlandı. Birinci form 25 sorudan oluşmakta, ebeveynlerin sosyodemografik ve sosyoekonomik özelliklerini içermekteyken; ikinci form ise 9 sorudan oluşmakta, bebeklik ve çocukluk çağı aşı bilgi durumlarının ölçümü için 2019 bebeklik ve çocukluk çağı rutin aşı takviminde yer alan aşilardan faydalanılarak hazırlandı. Bu aşilar 9 gruba ayrıldı ve annelerden, çocuklarına yapılan ve yapılacak olan aşilari söylemeleri istendi, hatırlayamadıkları aşilarin Türkçe ve Latince isimleri ile yaygın kullanılan kısaltmaları annelere okundu. Bu aşilarin tamamını ezbere sayabilen anneler ve aşinin ismini duyunca hatırlayan

anneler o aşığı biliyor kabul edildi ve 1 (bir) puan verildi. Aşıların ismi okunmasına rağmen hatırlayamayan anneler o aşıları bilmiyor sayıldı ve 0 (sıfır) puan verildi. Aşıların hepsi sayıldıktan sonra anneler 0 ile 9 puan arasında puanlandılar. 8 veya 9 puan alan anneler rutin aşı takvimindeki aşılar hakkında yüksek bilgiye sahip kabul edildi. Sosyodemografik ve sosyoekonomik verilerde annenin öz bildirimini esas alındı.

### Araştırmanın Değişkenleri

Araştırmanın bağımlı değişkeni, annelerin bebeklik ve çocukluk çağı aşıları hakkındaki bilgi durumu; bağımsız değişkenleri ise annenin sosyodemografik özellikleri ve biyodemografik özellikleridir.

### Veri Analizi

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı tablolarda frekans ve yüzdelere; analitik tablolarda ikili karşılaştırmalarda ki-kare testi (önemlilik düzeyi olarak  $p < 0,05$ ), aşı bilgi durumuna etki eden etmenlerin belirlenmesinde ise binary lojistik regresyon analizi, metod olarak enter kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya katılan annelerin yaşı  $26,7 \pm 5,5$ ; evlilik yaşı  $19,8 \pm 3,0$ ; ilk gebelik yaşı  $20,8 \pm 3,1$ ; canlı çocuk sayısı  $2,5 \pm 2,5$ ; hane halkı sayısı  $5,8 \pm 2,9$ ; aşı bilgi puanları ise  $6,7 \pm 2,1$ 'dir. Çalışma kapsamına alınan 376 annenin 25'i (%6,7) 19 yaş ve altı, 317'si (%84,3) 20–34 yaş aralığında, 34'ü (%9,0) ise 35 yaş ve üzeridir. Çocukların 181'i (%48,1) kız, 195'i (%51,9) erkek çocuk olup 233'ünün (%62,0) yaşı 6 ay ve altında, 143'ünün (%38,0) yaşı ise 7 ay ve üzerindedir. Çalışmaya katılan annelerin %76,1'inin eğitim düzeyi ortaöğretim ve altı, %86,7'si çalışmıyor %60,1'i evlilik kararını kendisi almıyor, %53,7'si adölesan evlilik yapmış, %41'i adölesan gebelik yaşamış, %6,6'sı adölesan anne olmuş, %46,8'i geniş aile tipine sahiptir. Annelere bebeklik ve çocukluk çağı aşı takvimindeki rutin aşılar sorulduğunda; annelerden 1'i (%0,3) hiçbir aşığı bilemezken, sadece bir aşığı bilebilen 7 (%1,9) anne vardı. Annelerden 104'ü (%27,7) ise tüm aşıları bilmekteydi. En fazla bilinen aşı Bacille Calmette-Guerin (BCG) (%94,9), en fazla bilinmeyen aşının ise %57,7 bilinmeme oranı ile dörtlü karma/Difteri-Boğmaca-Tetanoz-İnaktif Polio Aşısı (DaBT-İPA) olduğu görüldü. Bunu sırası ile oral polio (%46,5) ve konjuge pnömokok aşıları (%38,6) izledi. Tablo 1'de aşıların bilinme durumları gösterilmektedir. Tablo 1 referans alınarak annelerin aşı bilgi durumları

hesaplandı. 8 ve 9 puan alan anneler yüksek bilgi düzeyine sahip olarak kabul edildi.

Annenin aşı bilgi durumu ile ailenin tipi, evlilik şekli, annenin eğitim durumu, anneye yapılan aşı hakkında bilgi verilip vermediği ve annenin bebeğin kilosunu hatırlaması arasında anlamlı ilişki bulunmaktayken ( $p < 0,05$ ); bebeğin yaşı, cinsiyeti, gebeliğin oluş şekli, annenin gebelik sayısı, bebeğin doğum zamanı, doğum yeri, doğum yöntemi, annenin yaşı, evlenme yaşı, ilk gebelik yaşı, yaşayan çocuk sayısı, bu gebeliği isteği, evdeki kişi sayısı, eşler arasında kan bağı varlığı, resmi nikâh varlığı, sağlık güvencesi, babanın eğitim durumu, annenin çalışma durumu, babanın çalışma durumu, ailenin gelir düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p \geq 0,05$ ) (Tablo 2).

Tablo 3'te lojistik regresyon analizi sonuçları görülmektedir. Lojistik regresyon analizine ki-kare analizinde anlamlı çıkan değişkenler alındı, oluşturulan modelin Nagelkerke  $R^2$  değeri 0,105'tir. Lojistik regresyon analizine göre; bebeğinin kilosunu hatırlamayan anneler referans alındığında, bebeğinin kilosu 2500 gram ve altı olanlar 3.239 kat (GA: 1.279 – 8.200); bebeğinin kilosu 2500 gramın üzeri olanlar 3.465 kat (GA: 1.512 – 7.942); evlilik şekli görücü usulü olanlar referans alındığında, görücü usulüyle evlenmeyenler 1.867 kat (GA: 1.176 – 2.966); bebeğe yapılan aşı hakkında aşıyı yapan sağlık personeli tarafından hiç bilgi verilmeyen anneler referans alındığında, yapılan aşı hakkında bilgi verilen anneler 1.794 kat (GA: 1.052 – 3.058) daha fazla aşı bilgi durumu yüksek grupta yer almaktadır.

**Tablo 1. Annelerin aşılar hakkındaki bilgi durumu**

Aşılar	Aşı bilgisi		
	Kendiliğinden söyledi Sayı (%)	Okuyunca hatırladı Sayı (%)	Bilmiyor Sayı (%)
Hepatit A	115 (30,6)	193 (51,3)	68 (18,1)
Hepatit B	176 (46,8)	161 (72,8)	39 (10,4)
*BCG	195 (51,9)	162 (43,1)	19 (5,1)
Konjuge Pnökok	22 (5,9)	209 (55,6)	145 (38,6)
Suçiçeği	221 (58,8)	132 (35,1)	23 (6,1)
*OPA	17 (4,5)	184 (48,9)	175 (46,5)
*KKK	154 (41,0)	170 (39,1)	52 (12,0)
*DaBT-İPA	22 (5,9)	137 (36,4)	217 (57,7)
*DaBT-İPA-Hib	69 (18,4)	178 (47,3)	129 (34,3)

\* BCG: Bacille Calmette-Guerin OPA: Oral Polio Aşısı KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, DaBT-İPA: Difteri, Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı DaBT-İPA-Hib: Difteri, Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı, Haeamophilus Influenzae tip B



**Tablo 2.** Annelerin aşılardaki bilgi durumunun sosyodemografik değişkenlere göre dağılımı

Değişkenler		Annelerin Aşı Bilgi Puanı			p değeri
		7 puan ve altı Sayı (%)	8 puan ve üzeri Sayı (%)	*TOPLAM Sayı (%)	
Bebekğin yaşı	6 ay ve altı	139 (59,7)	94 (40,3)	233 (48,1)	0,330
	7 ay ve üzeri	78 (54,5)	65 (45,5)	143 (51,9)	
Bebekğin cinsiyeti	Kadın	99 (54,7)	82 (45,3)	181 (48,1)	0,254
	Erkek	118 (60,5)	77 (39,5)	195 (51,9)	
Gebeliğin oluş şekli	Normal	200 (57,6)	147 (42,4)	347 (92,3)	0,918
	Invitro fertilizasyon/ Yardımcı üreme tekniği	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (7,7)	
Gebelik Sayısı	1-2	116 (60,4)	76 (39,6)	192 (51,1)	0,278
	3 ve üzeri	101 (54,9)	83 (45,1)	184 (48,9)	
Doğum zamanı	Term	169 (57,5)	125 (42,5)	294 (74,8)	0,930
	Preterm/ Postterm	47 (58,0)	34 (42,0)	81 (21,6)	
Doğum yeri	Kamu	201 (57,6)	148 (42,4)	349 (92,8)	0,382
	Özel hastane	9 (50,0)	9 (50,0)	18 (4,8)	
	Ev	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (2,4)	
Doğum yöntemi	Vajinal	150 (58,8)	105 (41,2)	255 (67,8)	0,527
	Sezaryen	67 (55,4)	54 (44,6)	121 (32,2)	
Bebekğin kilosunu bilme durumu	2500 gr ve altı	44 (59,5)	30 (40,5)	74 (19,7)	<b>0,007</b>
	2500 gr üstü	141 (53,8)	121 (46,2)	262 (69,7)	
	Hatırlamıyor	32 (80,0)	8 (20,0)	40 (10,6)	
Annelerin yaşı	19 yaş ve altı	16 (64,0)	9 (36,0)	25 (6,7)	0,536
	20-34 yaş arası	184 (58,0)	133 (42,0)	317 (84,3)	
	35 yaş ve üzeri	17 (50,0)	17 (50,0)	34 (9,0)	
Annelerin evlenme yaşı	19 yaş ve altı	124 (61,4)	78 (38,6)	202 (53,7)	0,120
	20 yaş ve üzeri	93 (53,4)	81 (46,6)	174 (46,3)	
Annelerin ilk gebelik yaşı	19 yaş ve altı	90 (58,4)	64 (41,6)	154 (41,0)	0,812
	20 yaş ve üzeri	127 (57,2)	95 (42,8)	222 (59,0)	
Yaşayan çocuk sayısı	1-2	134 (59,8)	90 (40,2)	224 (59,6)	0,315
	3 ve üzeri	83 (54,6)	69 (45,4)	152 (40,4)	
Annelerin gebelik isteği	Evet	195 (56,4)	151 (43,6)	346 (93,8)	0,099
	Hayır	17 (73,9)	6 (26,1)	23 (6,2)	
Evdeki kişi sayısı	4 ve altı	87 (60,8)	56 (39,2)	143 (38,0)	0,336
	5 ve üzeri	130 (55,8)	103 (44,2)	233 (62,0)	
Aile tipi	Geniş	111 (63,1)	65 (36,9)	176 (46,8)	<b>0,049</b>
	Çekirdek	106 (53,0)	94 (47,0)	200 (53,2)	
Eşler arasında kan bağı	Var	69 (62,2)	42 (37,8)	111 (29,5)	0,258
	Yok	148 (55,8)	117 (44,2)	265 (70,5)	
Resmi nikâh	Var	205 (57,6)	151 (42,4)	356 (94,7)	0,831
	Yok	12 (60,0)	8 (40,0)	20 (5,3)	
Evlilik şekli	Görücü usulü	147 (65,0)	79 (35,0)	226 (60,1)	<b>0,001</b>
	Diğer	70 (46,7)	80 (53,3)	150 (39,9)	
Sağlık güvencesi	Var	192 (56,1)	150 (43,9)	342 (91,0)	0,050
	Yok	25 (73,5)	9 (26,5)	34 (9,0)	
Annelerin eğitim durumu	Ortaokul ve altı	175 (61,2)	111 (38,8)	286 (76,1)	<b>0,015</b>
	Lise ve üzeri	42 (46,7)	48 (53,3)	90 (23,9)	
Babanın eğitim durumu	Ortaokul ve altı	136 (61,3)	86 (38,7)	222 (59,0)	0,094
	Lise ve üzeri	81 (52,6)	73 (47,4)	154 (41,0)	
Annelerin çalışma durumu	Çalışmıyor	190 (58,3)	136 (41,7)	326 (86,7)	0,568
	Çalışıyor	27 (54,0)	23 (46,0)	50 (13,3)	
Babanın çalışma durumu	Çalışmıyor	22 (68,8)	10 (31,3)	32 (8,5)	0,186
	Çalışıyor	195 (56,7)	149 (43,3)	344 (91,5)	
Ailenin gelir düzeyi	Geçimini sağlamaya yetiyor	165 (58,7)	116 (41,3)	281 (74,7)	0,497
	Yetmiyor	52 (54,7)	43 (45,3)	95 (25,3)	
Sağlık çalışanı tarafından yapılan aşı hakkında bilgi verilme durumu	Hiç bilgi verilmedi	60 (69,8)	26 (30,2)	86 (22,9)	<b>0,010</b>
	Bilgi verildi	157 (54,1)	133 (45,9)	290 (77,1)	

\* Sütun yüzdesi kullanılmıştır.

**Tablo 3.** Annelerin aşılarda hakkındaki bilgi durumunun lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler		B	SH	p değeri	Odds Oranı	%95 GA (EK - EB)
Annenin eğitim durumu	Ortaokul ve altı	-0,273	0,270	0,312	0,761	0,448 – 1,293
	Lise ve üzeri	1,000 (Referans)				
Aile tipi	Geniş	-0,197	0,224	0,379	0,821	0,529 – 1,274
	Çekirdek	1,000 (Referans)				
Bebeğin kilosu	2500 gram ve altı	1,175	0,474	<b>0,013</b>	3,239	1,279 – 8,200
	2500 gram üzeri	1,243	0,423	<b>0,003</b>	3,465	1,512 – 7,942
	Hatırlamıyor	1,000 (Referans)				
Evlilik şeklinin görücü usulü olması	Hayır	0,625	0,236	<b>0,008</b>	1,867	1,176 – 2,966
	Evet	1,000 (Referans)				
Sağlık çalışanı tarafından yapılan aşı hakkında bilgi verilme durumu	Bilgi verildi	0,584	0,272	<b>0,032</b>	1,794	1,052 – 3,058
	Hiç bilgi verilmedi	1,000 (Referans)				

\*GA: Güven Aralığı, EK: En Küçük, EB: En Büyük, SH: Standart Hata, B: Bağımsız Değişkenin Standartlaştırılmamış Lojistik Katsayısı, Modelin Nagelkerke R<sup>2</sup> değeri 0,105'tir. Kullanılan Metod: Enter

## Tartışma

Kars'taki devlet ve üniversite hastanesine başvuran çocukların annelerinin bebeklik ve çocukluk çağı rutin aşıları hakkında bilgi durumları ve bunları etkileyen etmenleri belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada; annenin bebeğinin kilosunu hatırlaması, evlilik şeklinin görücü usulü olmaması ve sağlık personelinin anneyi aşı hakkında bilgilendirmesi annenin aşı bilgi durumunu artırdığı bulunmuştur.

Türkiye'de 2013 yılı itibarıyla altı yaşından küçük çocuklar ve bebekler için aşı sayısı 13 hastalık için 18 aşı olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>4</sup>. Türkiye'de son 15 yılda aşılama oranları ve aşılama programları ivme kazanmıştır; 2005'te yedi olan aşılar ile önlenmeye çalışılan hastalık sayısı 2013'te suçiçeği, konjuge pnömokok, hepatit A, kızamıkçık, kabakulak, inaktif polio ve Hib ile 13'e çıkmıştır.

Sağlık Bakanlığı 2008'de yayınladığı Genişletilmiş Bağışıklık Programı (GBP) genelgesinde tüm ülkede %95 aşılama oranına ulaşmayı, aşı güvenliğini sürdürmeyi, toplumun katılımını sağlamayı hedef edinmiştir<sup>10</sup>. Toplumun katılımı aşılama oranlarını artıracak, daha bilinçli anneler ile önlenebilir hastalıkların morbidite ve mortalitesi azaltılacaktır.

İncili ve ark.'nın<sup>11</sup> 2009 yılında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk polikliniğine başvuran hastaların annelerine yaptıkları çalışmalarında kızamık %76,8, verem %56,8 ile en sık bilinen aşılarıdır. Kürtüncü ve ark.'nın<sup>8</sup> 2015'te Zonguldak'ın

Merkez ilçesinde bulunan bir aile sağlığı merkezinde 18–48 ay arasında çocuğu bulunan annelere yaptığı çalışmada annelerin rutin ve ücretli aşılarla ilgili olarak toplam aşı sayısına baktığımızda tamamının beş ve üzerinde aşığı bildikleri belirtilmektedir. Annelerden bildikleri aşıların adlarını saymaları istendiğinde; en çok bilinen aşıların sırasıyla verem (%100), kızamık (%98,9), suçiçeği (%97,8), tetanos (%97,8) ve hepatit (%91,1) olduğu belirtilmektedir. Kars'taki bu çalışmada ise en çok bilinen aşılar sırasıyla verem (%94,9), suçiçeği (%93,9), hepatit B (%89,6), KKK (%88,0), hepatit A'dır (%71,9). En az bilinen aşı ise DaBT-İPA (%46,3) ve OPA'dır (%53,5). Hiçbir aşığı bilmeyen 1, tüm aşıları bilen 104 anne mevcuttur. Geçen 10 yıla yakın sürede takvime yeni eklenen ve geliştirilen suçiçeği, hepatit A, KKK aşılarının iyi düzeyde bilinmesinde Sağlık Bakanlığı'nın yürüttüğü kampanyaların etkisi olduğu düşünüldü. Türkiye'de 20. yüzyılın başlarından itibaren kurulmuş veremle mücadele cemiyetleri ve verem savaş dispanserlerinin<sup>12</sup> yıllardır varlıkları ve hizmetleri neticesinde BCG aşısının bilinirliğinin yüksek olduğu düşünüldü. Öte yandan bu önemli bir olumluluk olmakla birlikte Kars'taki aşı bilinirliğinin belirgin düşüklüğü endişe vericidir.

Nankabirwa ve ark.'nın<sup>13</sup> 2010 yılında Uganda'da yaptığı çalışmada anne eğitim düzeyinin 8 yıl ve üzeri olmasının aşı kayıpları için koruyucu bir faktör olduğu tespit edilmiş, yine Nnenna ve ark.'nın<sup>14</sup> 2013'te Nijerya'da yaptığı çalışmada anne eğitim düzeyinin yüksekliği aşı bilgi düzeyi yüksekliği ile

ilişkilendirilmiştir. Şu anki çalışmada anne eğitim düzeyinin aşı bilgi puanı üzerinde anlamlı fark yaratmadığı tespit edildi. Yapılan regresyon analizinde eğitim düzeyinin aşı bilgi puanı üzerindeki anlamlılığını yitirmesinde karıştırıcı faktörlerin etkisi olduğu düşünüldü.

Sezgin ve ark.'nın<sup>15</sup> 2017'de Doğu Anadolu Bölgesindeki 23 ili temsil eden 1569 anneyi dahil ettikleri çalışmada %46,8 16–19 yaş arasında evlenen, %41,3 adölesan dönemde çocuk doğurmuş, %78,8 ortaöğretim ve altı eğitim seviyesinde, %53,7 düşük gelirli bir ailede, %89,3'ünün çalışmadığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda adölesan annelerin psikolojik ve somatik sorunlarla daha sık karşılaşacağına dikkat çekmişlerdir. Bu oranlar çalışmamıza benzer şekildedir. Ancak şu anki çalışmada adölesan gebelik ile aşı bilgi puanı arasındaki fark anlamlılık sınırına yakın ancak anlamlı fark bulunmamaktadır. Yine de adölesan annelerin bebekleri ile ilgili farkındalıklarının daha az olacağı, bebek bakımı, sorumluluğu ve bebeği ile ilgili sağlık okuryazarlığının yetersiz olacağı göz önünde tutulmalıdır<sup>16,17</sup>.

Annelik, doğum sonrasında yeni dünyaya gelen canlının aileye katılması ile değişen aile yapısı, değişen fiziki durumu, sürekli ona ihtiyaç duyan birinin varlığı ile duygusal, fiziksel, sosyal bir adaptasyon sürecidir. Annelik rolü, bebeğin bakımı, bebekle olan iletişim, özgüven ve beceri ile kazanılan ve başarılı olunması gereken bir durumdur.<sup>18,19</sup> Koç ve ark.'nın<sup>20</sup> 2015'te Erzurum'da yaptığı çalışmada annelik rolü kazanılmasında, doğum sonu erken dönem ebeveynlik rolünün benimsenmesinde annenin doğum öncesi bakım alması önemli bulunmuştur. Kars'taki bu çalışmada, bebeğinin doğum kilosunu bilmesi diğer önemli bir etken olarak tespit edildi. Bebeğinin kilosunu bilmeme, aşı bilgi düzeyi düşüklüğü için üç kattan daha fazla risk faktörüydü. Annenin doğum öncesi bakım alması, gebelik okullarına yönlendirilmesi, doğumda ve doğumdan sonra sağlık personeli tarafından yakın takip edilmesi bu riski azaltabilir. Hu ve ark.'nın<sup>21</sup> 2016'da Doğu Çin'de yaptığı çalışmada gebelik döneminde anneye verilecek eğitimin doğrudan aşı bilgi düzeyini ve çocukların aşılama oranlarını artırdığı gösterilmiştir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde annenin eğitiminin artırılması, bebeği ile ilgili farkındalığının artması doğrudan aşılama oranlarının artması ile ilişkilendirilmektedir<sup>22</sup>.

Sağlık personelinin vereceği bilgi anneye ait faktörlerden sonra en önemli faktördür. Yapılan çalışmalarda tüm yaş grupları için sağlık personelinin, kişilerin

aşılama oranlarının artırılmasında etkin faktör oldukları görülmektedir<sup>23</sup>. Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi'nde bebeğinin kilosunu takip edemeyen, %50'nin üzerinde adölesan evliliğin olduğu, eğitim durumunun düşüklüğü göz önüne alındığında sağlık çalışanına önemli sorumluluklar düştüğü görülmektedir. Bu çalışmada annelerin %22,9'u aşığı yapan sağlık personelinin bilgi almadıklarını ifade etmektedir. Bu oranın meydana getireceği aşı bilgisindeki eksiklik, bebek takip yetersizliği, immünizasyon oranlarına yansıtılabilecek etkileri düşünüldüğünde yüksek ve ciddidir. Kürtüncü ve ark.'nın<sup>8</sup> 2015'te Zonguldak'ta yaptığı çalışmada annelerin %64,4'ü çocukluk çağı aşıları ve aşıların yapılma zamanıyla ilgili bilgi aldıklarını belirtmektedir. Annelerin bilgi kaynaklarını ise asıl olarak ebe (%37,8) ve hemşirelerin (%32,2) oluşturduğunu belirtmektedir. Kars'taki bu çalışmada ise annelere sağlık personeli tarafından aşı hakkında bilgi verilme oranı %77,1 olarak karşımıza çıkmakta ve sağlık personeli çocuğa yapılan aşı hakkında anneye bilgi verdiğinde annelerin yüksek aşı bilgi durumu grubunda yer almasını 1.794 kat yükseltmektedir. Sağlık personelinin, özellikle de aşı yapan sağlık personelinin, yapılan veya yapılacak olan işlemleri anlattığında kişi kendisini ve çocuğunu sürecin bir parçası olarak görmekte, bu durum kişilerin uyumunu ve katılımını da olumlu yönde etkilemektedir<sup>24</sup>. Lee ve ark.'nın<sup>25</sup> 2019'da Etiyopya ve Güneydoğu Hindistan'daki çalışmada özellikle okuryazarlığı olmayan anneler için toplum sağlığı çalışanlarının aşılama oranlarında etkili faktör olduğu görülmektedir.

Bu çalışma 2. ve 3. basamak sağlık kuruluşlarında yapıldığı için sonuçlar, çalışmanın gerçekleştirildiği ile genellenemez. Hastane başvurularından oluşan bu örnekleme oluşturan annelerin toplum ortalamasından daha bilinçli anneler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yüz yüze yapılan görüşmeler her ne kadar okuma yazma bilmeyen annelerin çalışmaya dâhil olabilmelerini sağlamakta ve görüşme süresini kısaltsa da görüşmeci yanlılığını artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak bebeği ile ilgili farkındalığı yüksek, kendi kararlarını verebilen ve sağlık personeli tarafından bilgilendirilen annelerin aşı bilgi durumları daha yüksektir. Bu verilerden yola çıkarak aşığı yapan sağlık personeline önemli sorumluluklar düşmektedir.

### *Çıkar Çatışması*

Bu çalışmada finansal destek alınmamıştır, yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

1. Alparslan Ö. Çocukluk Dönemi Aşı Uygulama Teknikleri ve İlgili Standartlar. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2008;12(2):47-55.
2. Gençer MZ, Alıcıoğlu F, Arıca S, Arıca V. 24-72 ay çocukları olan ebeveynlerin SosyoDemografik Özellikleri ve Rutin Dışı Aşılar Hakkındaki Bilgi Düzeyleri: Doğu-Batı Karşılaştırması. Konuralp Tıp Dergisi 2015;7(3):141-5.
3. Kumru Ş, Yalnızoğlu Çaka S, Topal S, Altınkaynak S. Adolesan Aşılama Oranları ve Sosyodemografik Faktörler ile Arasındaki İlişki. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2018;20(1):33-43.
4. Avcı, E. Çocukluk Dönemi Aşılarına İlişkin Karşılaştırmalı Bir Analiz: Amerika Birleşik Devletleri ve Türkiye. Özgürlük Araştırmaları Derneği 2017;9:1-36.
5. Aşı Portalı. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2>; 2019 [Erişim tarihi:31.05.19].
6. Smith PJ, Susan YC, Lawrence EB. "Children Who Have Received No Vaccines: Who Are They and Where Do They Live?" Pediatrics 2004;114(1):187-95.
7. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Örneklem. Hatiboğlu Yayınları Ankara;2016:264-5.
8. Kürtüncü M, Alkan I, Bahadır Ö, Arslan N. Zonguldak'ın Kırsal Bir Bölgesinde Yaşayan Çocukların Aşılama Durumu Hakkında Annelerin Bilgi Düzeyleri. Electronic Journal of Vocational Colleges-October/Ekim 2017:8-17.
9. Gülcü S, Arslan S. Çocuklarda Aşı Uygulamaları: Güncel Bir Gözden Geçirme. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2018;8(1):34-43
10. T.C.Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı-Genelge, <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbp Genelge2008pdf.pdf>; 2008 [Erişim tarihi:31.05.19].
11. İncili D. Çocuk Polikliniklerimize Başvuran Çocukların Annelerinin Aşılama İle İlgili Bilgi Düzeyleri. İstanbul, Uzmanlık tezi,2009.
12. İstanbul Verem Savaş Derneği Tarihçesi, <http://www.istveremsavder.org/tarihcemiz>; 2020 [Erişim tarihi:30.03.2020]
13. Nankabirwa V, Tylleskär T, Tumwine JK, Sommerfelt H, Promise-ebf Study Group. Maternal education is associated with vaccination status of infants less than 6 months in Eastern Uganda: a cohort study. BMC Pediatrics 2010;10:92.
14. Nnenna TB, Davidson UN, Babatunde OI. Mothers' Knowledge and Perception of Adverse Events Following Immunization in Enugu, South-East, Nigeria. J Vaccines Vaccin 2013;4:6.
15. Sezgin UA, Punamäki RL. Impacts of early marriage and adolescent pregnancy on mental and somatic health: the role of partner violence. Archives of Women's Mental Health. <https://doi.org/10.1007/s00737-019-00960-w>.
16. Leftwich HK, Alves MVO. Adolescent Pregnancy. Pediatr Clin N Am 2017;64(2):381-8.
17. Wilson RE, Alio AP, Kirby RS, Salihu HM. Young maternal age and risk of intrapartum stillbirth. Archives of Gynecology and Obstetrics 2008;278(3):231-6.
18. Yıldız D, Akbayrak N. Doğum sonrası primipar annelere verilen eğitim ve danışmanlık hizmetlerinin bebek bakımı, kaygı düzeyleri ve annelik rolüne etkisi. Gulhane Med J 2014;56(1):36-41.
19. Frei IA, Mander R. The relationship between first-time mothers and care providers in the early postnatal phase: an ethnographic study in a Swiss postnatal unit. Midwifery 2011;27(5):716-22.
20. Koç Ö, Özkan H, Bekmezci H. Annelik rolü ve ebeveynlik davranışı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi 2016;6(2):143-50.
21. Hu Y, Chen Y, Wang Y, Song Q, Li Q. Prenatal vaccination education intervention improves both the mothers' knowledge and children's vaccination coverage: Evidence from randomized controlled trial from eastern China. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2017;13(6):1-8.
22. Onsomu EO, Abuya BA, Okech IN, Moore D, Collins-McNeil J. Maternal Education and Immunization Status Among Children in Kenya. Matern Child Health J. 2015;19(8):1724-33.
23. Erdoğan Hİ, Çatak B. Influenza, Pneumococcal and Herpes Zoster Vaccination Rates Amongst People Aged 65 Years and Older and Related Factors. Turkish Journal of Geriatrics. 2018;21(4):498-506.
24. Kara B. Hemodiyaliz hastalarında tedaviye uyum: çok yönlü bir yaklaşım. Gülhane Tıp Dergisi 2007;49:132-6.
25. Lee HY, Oh J, Heo J, Abaha A, Perkins JM, Lee JK et al. Association between maternal literacy and child vaccination in Ethiopia and southeastern India and the moderating role of health workers: a multilevel regression analysis of the Young Lives study. Glob Health Action. 2019;12(1):1581467.



# Effects of Sesamol on Experimental Cisplatin Nephrotoxicity Model

*DeneySEL Sisplatin Nefrotoksisitesi Modelinde Sesamolün Etkileri*

Mehmet Emin Dilek<sup>1</sup>, Ali Gürel<sup>2</sup>, Akif Doğanekin<sup>3</sup>, Kazım Şahin<sup>4</sup>, İbrahim Hanifi Özercan<sup>5</sup>, Necip İlhan<sup>6</sup>, Hüseyin Çeliker<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Internal Medicine, Diyarbakir State Hospital, Diyarbakir; <sup>2</sup>Nephrology Clinic, Adiyaman University Faculty of Medicine, Adiyaman; <sup>3</sup>Clinic of Internal Medicine, Emek Hospital, Gaziantep; <sup>4</sup>Department of Animal Nutrition, <sup>5</sup>Department of Pathology, <sup>6</sup>Department of Biochemistry, <sup>7</sup>Clinic of Internal Medicine, Fırat University Faculty of Medicine, Elazığ, Turkey

## ABSTRACT

**Aim:** Cisplatin causes oxidative damage in the kidney. Sesamol is one of the water-soluble and antioxidant compounds of sesame oil. We investigated the effect of sesamol on experimental cisplatin nephrotoxicity and lipid peroxidation.

**Material and Method:** Twenty-eight male Wistar rats were used in 4 groups (n=7): control, sesamol (8 mg/kg/day), cisplatin (7 mg/kg i.p., single dose), and cisplatin + sesamol. Specimens were evaluated with biochemical, molecular and histopathologic methods. SPSS package programme was used for statistical analyses.

**Results:** Urea and creatinine levels were significantly higher in the cisplatin group compared to the control group and were significantly decreased in the cisplatin+sesamol group (p<0.05). Cisplatin-treated rats showed a significant increase in malondialdehyde (MDA) levels (p<0.05). Sesamol significantly decreased MDA (p<0.05). Nuclear factor kappa B (NF-κB) levels increased in the cisplatin group compared to the control group and decreased significantly in the cisplatin+sesamol group (p<0.001). Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1) levels were decreased in the cisplatin group compared to the control group (p<0.001) and increased significantly in the cisplatin+sesamol group (p<0.01). Histopathological changes with cisplatin decreased with sesamol.

**Conclusion:** We determined that sesamol decreases lipid peroxidation and NF-κB levels and shows antioxidant effect by increasing Nrf2 and HO-1 levels on cisplatin induced nephropathy.

**Key words:** cisplatin; nephrotoxicity; sesamol; nuclear factor kappa B; nuclear factor erythroid 2-related factor 2; heme oxygenase-1

## ÖZET

**Amaç:** Sisplatin böbrekte oksidatif hasara neden olmaktadır. Sesamol, susam yağının suda çözünür ve antioksidan bileşenlerinden biridir. Sesamolün, deneySEL sisplatin nefrotoksisitesi ve lipid peroksidasyonu üzerindeki etkisini araştırdık.

**Materyal ve Metot:** Yirmi sekiz erkek, Wistar albino rat dört gruba ayrıldı (n=7): kontrol, sesamol (8 mg/kg/gün), sisplatin (7 mg/kg i.p., tek doz), ve sisplatin + sesamol. Örnekler biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS paket program kullanıldı.

**Bulgular:** Üre ve kreatinin düzeyleri sisplatin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, sisplatin+sesamol grubunda ise anlamlı düşüş görüldü (p<0,05). Sisplatin verilen ratlarda malondialdehid (MDA) düzeylerinde anlamlı artış saptandı (p<0,05). Sesamol, MDA düzeylerini anlamlı ölçüde azalttı (p<0,05). Nükleer faktör kappa B (NF-κB) düzeyleri sisplatin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, sisplatin+sesamol grubunda ise anlamlı düşüş görüldü (p<0,05). Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) düzeyleri sisplatin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük (p<0,001) bulunurken, sisplatin+sesamol grubunda ise anlamlı yükselme görüldü (p<0,01). Sisplatinin neden olduğu histopatolojik değişikliklerin, sesamol uygulamasıyla azaldığı görüldü.

**Sonuç:** Sesamolün, sisplatin nedenli nefropatide lipid peroksidasyonu ve NF-κB düzeylerini azalttığını ve antioksidan etki göstererek Nrf2 ve HO-1 düzeylerini artırdığını saptadık.

**Anahtar kelimeler:** sisplatin; nefrotoksisite; sesamol; nükleer faktör kappa B; nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2; hem oksijenaz-1

**İletişim/Contact:** Ali Gürel, Nephrology Clinic, Adiyaman University Faculty of Medicine, Adiyaman, Turkey • Tel: 0505 753 50 47 • E-mail: draligürel@gmail.com • **Geliş/Received:** 05.08.2019 • **Kabul/Accepted:** 23.07.2020

**ORCID:** Mehmet Emin Dilek, 0000-0002-1432-3543 • Ali Gürel, 0000-0001-8087-8814 • Akif Doğanekin, 0000-0001-6078-540X • Kazım Şahin, 0000-0001-9542-5244 • İbrahim Hanifi Özercan, 0000-0002-2971-3536 • Necip İlhan, 0000-0001-9997-0418 • Hüseyin Çeliker, 0000-0002-3773-6949

## Introduction

Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II) is an important cytotoxic agent, generally used as an effective antineoplastic in many solid tumors, such as cancers of the head, neck, lung, testis, ovary and kidney. It may cause ototoxicity, gastrotoxicity, myelosuppression and allergic reactions<sup>1,2</sup>. Nephrotoxicity is the primary side effect that causes the dose limitation of cisplatin<sup>3</sup>.

Multiple factors play a role in the etiology of cisplatin nephrotoxicity. These factors include reduction in renal blood flow, increased renal vascular resistance, oxidant stress, decreased enzyme activity against peroxidation and changes in the renin-angiotensin-aldosterone system. Renal blood flow decreases in the first 3 hours following cisplatin administration. After 48 to 72 hours, proximal tubular dysfunction and renal vascular resistance increases occur. After 72 to 96 hours, GFR decreases. Reversible acute kidney injury is observed in 25% of patients within 1–2 weeks after cisplatin treatment<sup>4</sup>. Recent studies have shown that inflammation plays an important role in cisplatin-induced kidney damage. Cisplatin increases renal expression of TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  plays a central role in renal injury; TNF- $\alpha$  induces apoptosis, contributes to the production of reactive oxygen species (ROS) and coordinates the activation of many chemokines and cytokines in the kidney. Studies have shown that TNF- $\alpha$  inhibitors improve cisplatin-induced renal dysfunction by 50%, and reduce structural damage<sup>4</sup>. A large proportion of TNF- $\alpha$  knock-out mice were observed to be protected from cisplatin nephrotoxicity<sup>5</sup>.

Sesamol is a vegetable oil with effects against diseases such as atherosclerosis and hypertension, and has anti-aging properties<sup>6</sup>. Sesamol (5-hydroxy-1,3-benzodioxol or 3,4-methylenedioxyphenol) is one of the most important compounds of sesame oil with water-soluble and antioxidant properties<sup>7,8</sup>. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) is a key factor in cellular stress response. It has been suggested that Nrf2 has a potential role in cisplatin cytotoxicity and resistance to this drug<sup>9,10</sup>.

Oxygen is an unstable element, found in nature as dioxygen. This unstable structure is formed from oxygen radicals by using two electrons in the outer orbit of another oxygen atom<sup>11</sup>. The initial cause of disorders caused by free radicals is

lipid peroxidation (LPO) of the cellular membranes. LPO is defined as a chemical phenomenon initiated by free radicals and causes the oxidation of unsaturated fatty acids in the structure of membranes<sup>12</sup>. Malondialdehyde (MDA), the leading product of LPO, occurs in the peroxidation of fatty acids containing three or more double bonds<sup>13,14</sup>.

Many defence mechanisms have been developed in the body to limit the levels of ROS and their damages. These mechanisms are known as antioxidant defence systems or antioxidants. Antioxidants suppress lipid peroxidation by inhibiting peroxidation chain reaction and collecting ROS<sup>15,16</sup>. It is known that heme oxygenase (HO) enzyme acts as a protective factor on the endothelium against ROS<sup>17</sup>. HO-1, the isoform of HO, is severely induced due to oxidative stress (OS) and demonstrates that this enzyme protects the cell against oxidative damage<sup>18</sup>.

In this study, we aimed to investigate the protective effects of sesamol, an antioxidant and anti-inflammatory molecule, on cisplatin nephrotoxicity.

## Material and Method

In this study, 28 male Wistar albino, 10-week-old rats weighing 200–250 g were obtained from Firat University Experimental Research Centre. Rats were randomly grouped as follows:

1. Control group (n=7): On the fourth day, isotonic saline solution (1 ml/kg/day) were administered intraperitoneal (i. p.) and fed with a basal diet.
2. Sesamol group (n=7): Eight mg/kg of sesamol was administered for 10 days in total.
3. CDDP (cisplatin) group (n=7): On the fourth day, CDDP (CDDP; Sigma Chemical Co., USA) dissolved in 0.9% saline (1 ml/100 g/kg) was applied i. p. with 7 mg/kg dose. Nephrotoxicity was induced by one-time i. p. CDDP injection.
4. Sesamol+CDDP group (n=7): Rats with both CDDP and sesamol administrations were treated as described above.

Sesamol, dissolved in physiological saline (Sesamol 98% Sigma Aldrich, Germany), was administered by gavage as an 8 mg/kg/day dose, 3 days before the beginning of CDDP and continued for a total of 10 days. Six days after the administration of cisplatin, the rats were decapitated under anaesthesia; tissue samples were taken for

histopathology and western blot and stored at 80°C until analysis. The kidneys were removed for histological examination by perfusion via aorta in phosphate buffered solution (PBS; 0.15 M NaCl and 0.01 M sodium phosphate buffer, pH 7.4). Blood samples were taken for serum urea nitrogen and creatinine measurements.

Blood samples were centrifuged at 300 G for 10 minutes, and their sera were separated. Serum urea nitrogen and creatinine were measured with a biochemical analyser (Olympus AU-660, Japan). Tissue MDA levels were analysed by high pressure liquid chromatography (HPLC, Shimadzu, Tokyo, Japan), modified from Karatepe<sup>19</sup>.

Kidney tissues were buffered in 1:10 (w/v) [10 mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.1 mM NaCl, 0.1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), as trypsin inhibitor, 5 µM soybean (solute powder); St. Louis, MO, USA] solution. Tissue homogenates were centrifuged at 15,000 x g for 30 min at 4°C. Supernatants were taken into new tubes. The primary antibodies (Anti-Nrf2 antibody, Anti-NF-κB p65 antibody and Anti Heme Oxygenase 1 antibody; Abcam, Cambridge, UK) was diluted in the same buffer containing 0.05% Tween-20 at a 1:1000 rate. Protein concentration was measured using the protein measurement kit (Sigma, St. Luis, MO, USA), according to the Lowry procedure.

The left kidney of each rat was fixed with 20% neutral buffered formalin solution for histological examination. It was then dehydrated slowly and embedded in paraffin. Paraffin blocks were cut into 5 µm sections in accordance with standard procedures and stained with haematoxylin-eosin dye<sup>20</sup>.

Minimum 10 area for each renal slide was examined. A pathologist who was not aware of the treatment groups semiquantitatively evaluated vacuole degeneration, tubular atrophy and dilatation, tubular necrosis, interstitial edema and inflammation.

The Statistical Package for the Social Sciences (IBM-SPSS 22, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Quantitative data are presented as mean ± standard deviation. Statistical differences between the main groups were determined by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Duncan Post Hoc test. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

## Results

In terms of urea levels, no significant difference was observed between the control and sesamol groups. However, urea levels in the cisplatin+sesamol group decreased significantly compared to the cisplatin group ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

No significant difference was observed between the control and sesamol groups in terms of creatinine values. Creatinine levels in the cisplatin+sesamol group decreased significantly compared to the cisplatin group ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

There was a significant increase of tissue MDA levels in the cisplatin group compared to the control group ( $p < 0.05$ ). Also, the cisplatin+sesamol group was found to be significantly increased ( $p < 0.05$ ), but a statistically significant decrease was observed compared to the cisplatin group ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

NF-κB levels in kidney samples were analysed by Western blot. There was no statistically significant

**Table 1.** Effects of sesamol supplementation on serum parameters in rats with cisplatin nephrotoxicity (n= 7)

Parameters	Groups			
	Control	Sesamol	Cisplatin	Cisplatin + Sesamol
Urea (mg/dL)	49.43±1.94 <sup>c</sup>	44.43±1.54 <sup>c</sup>	327.00±48.96 <sup>a</sup>	220.71±40.40 <sup>b</sup>
Creatinine (mg/dL)	0.280±0.015 <sup>c</sup>	0.281±0.014 <sup>c</sup>	3.517±0.739 <sup>a</sup>	1.830±0.509 <sup>b</sup>
MDA (µmol/L)	0.337±0.028 <sup>c</sup>	0.302±0.015 <sup>c</sup>	1.938±0.203 <sup>a</sup>	1.319±0.094 <sup>b</sup>
NF-κB	100±10.96 <sup>c</sup>	103.13±13.74 <sup>c</sup>	223.66±11.13 <sup>a</sup>	168.18±4.4 <sup>b</sup>
Nrf2	100±5.90 <sup>a</sup>	96.93±5.43 <sup>a</sup>	34.45±3.40 <sup>c</sup>	54.45±5.07 <sup>b</sup>
HO-1	100±0.43 <sup>a</sup>	97.63±2.72 <sup>a</sup>	69.50±2.94 <sup>c</sup>	83.82±2.56 <sup>b</sup>

MDA: malondialdehyde, NF-κB: nuclear factor kappa B, Nrf2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2, HO-1: heme oxygenase-1. Values are presented as mean and standard error. NF-κB, Nrf2, HO-1 indicated as % of control group.

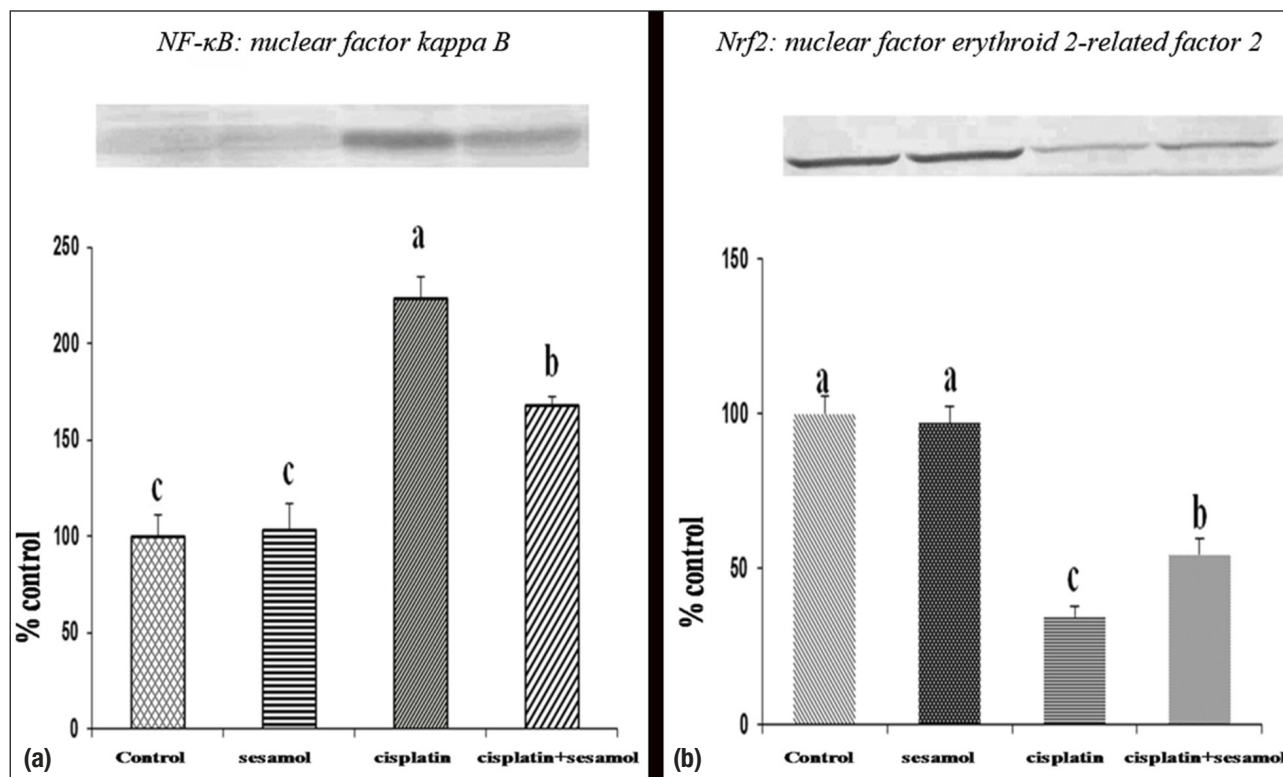


Figure 1. a, b. Effect of sesamol on serum NF-κB (a) and Nrf2 (b) level in rats treated with cisplatin nephrotoxicity.

difference between the control and sesamol groups in terms of NF-κB levels ( $p > 0.05$ ). When the cisplatin and control groups were compared, a statistically significant increase was observed in the cisplatin group ( $p < 0.001$ ). In the cisplatin + sesamol group, a significant increase was observed compared to the control group ( $p < 0.001$ ), but a statistically significant decrease was observed when compared to the cisplatin group ( $p < 0.001$ ) (Figure 1).

There was no statistically significant difference between the control and sesamol groups ( $p > 0.05$ ). When the cisplatin and control groups were compared, a statistically significant decrease was observed in the cisplatin group ( $p < 0.001$ ). Although Nrf2 expression of the cisplatin+sesamol group decreased significantly in comparison with the control group ( $p < 0.001$ ), but increased significantly when compared with the cisplatin group ( $p < 0.01$ ).

There was no statistically significant difference between the control and sesamol group in terms of HO-1 ( $p > 0.05$ ). In the cisplatin and cisplatin+sesamol groups, there was a

significant decrease in comparison with the control group ( $p < 0.001$ ). On the other hand, in the cisplatin+sesamol group, HO-1 levels increased significantly compared to the cisplatin group ( $p < 0.001$ ).

Mild interstitial oedema was observed in the kidneys taken from the control and sesamol groups. In the cisplatin group, mild vacuolization, interstitial oedema, interstitial inflammation, moderate tubular atrophy and tubular necrosis were observed. Tubular necrosis, tubular atrophy, vacuolization, and interstitial inflammation decreased in the cisplatin+ sesamol group.

## Discussion

The use of antineoplastic drugs with nephrotoxic properties in the treatment of tumours has begun to cause chronic kidney disease development more often due to chemotherapy<sup>21</sup>. Cisplatin is an antineoplastic agent with high antitumoral activity and has a wide range of use. However, the dose-dependent nephrotoxic effect limits its use. The cellular mechanism of cisplatin nephrotoxicity is not fully known. Therefore, to understand the mechanism of



toxicity, the effect of cisplatin has been studied in various animal models<sup>22</sup>.

Oxidative stress plays an active role in cisplatin-induced acute kidney injury. ROS may be produced by xanthine-xanthine oxidase, mitochondria and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH oxidase) in the cells in OS states.

Cisplatin activates all these pathways. These oxidant molecules act directly on cell components, such as lipids, proteins and DNA and disrupt their structures. MDA, a product of lipid peroxidation, has been shown to increase in renal tissue as a result of OS<sup>23</sup>.

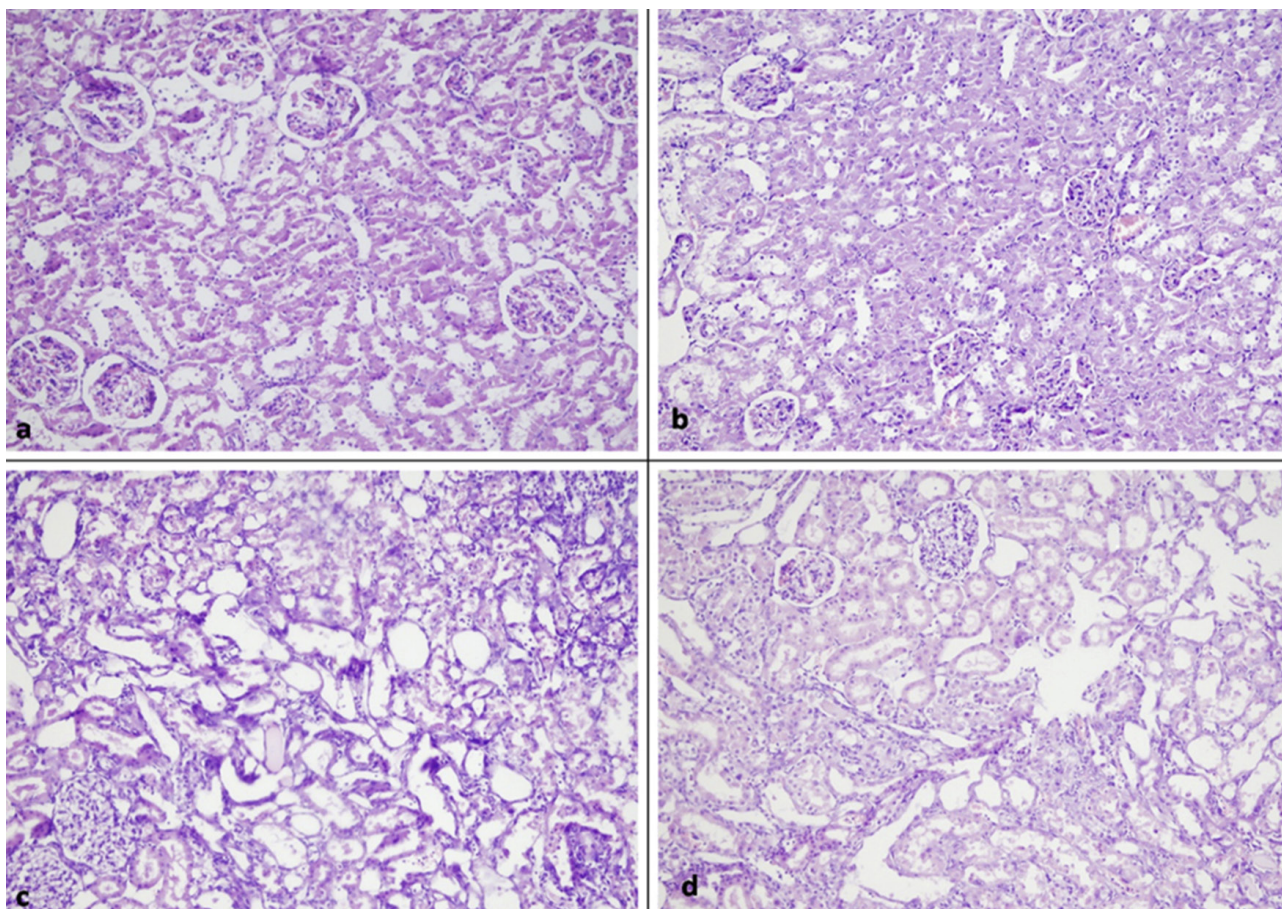
In our study, as in many cisplatin model studies, it was observed that nephrotoxicity successfully developed in cisplatin-treated rats. Serum urea and creatinine levels were significantly increased in cisplatin-treated rats compared to the control and sesamol groups. Histopathological examination revealed significant renal injury in the cisplatin group. Also in the cisplatin group, MDA and transcriptional factor NF- $\kappa$ B levels were significantly increased while a significant decrease was observed in Nrf2 and HO-1 levels.

Kuhad et al.<sup>24</sup> investigated the protective effects of sesamol treatment in an experimental diabetes model. They observed that sesamol supplementation, in addition to streptozocin, significantly decreased serum urea and creatinine values compared to streptozocin alone. Also, sesamol has been shown to reduce OS due to sepsis and to prevent organ damage. Similarly, Gupta et al.<sup>25</sup> showed the protective effect of sesamol on ferric nitrilotriacetate-induced nephrotoxicity in an experimental study. Hsu et al.<sup>26</sup> also investigated the protective effect of sesamol against ferric nitrilotriacetate-induced acute renal insufficiency, and shown that serum urea and creatinine levels were significantly lower in patients who received sesamol with cisplatin. In our study, despite the elevation of serum urea and creatinine levels in the cisplatin group, sesamol significantly decreased nephrotoxic effect. We found a significant decrease in tissue MDA levels in the cisplatin+sesamol group compared to cisplatin group. In a similar study, Chu et al.<sup>27</sup> investigated the effects of sesamol on OS in serulein-induced acute pancreatitis and found a significant decrease in lipid peroxidation in the sesamol+ serulein treated group compared to the

serulein-alone group. Kuhad et al.<sup>28</sup> investigated the protective effects of sesamol on cognitive decline in diabetic mice. They found a significant decrease in MDA levels in the brain tissue group in the sesamol+streptozocin group compared to the streptozocin-receiving rats. The data obtained in our study is compatible with the data in the literature. It has been determined that the inhibition of lipid peroxidation plays an important role in the protective effect of sesamol against cisplatin nephrotoxicity. The role of oxidative damage in cisplatin nephrotoxicity has been reported in various studies.

Previous studies have shown that cisplatin increases the formation of ROS, reduces antioxidant enzyme levels and induces apoptosis. One study reported that ROS due to cisplatin caused an increase in NF- $\kappa$ B formation<sup>29</sup>. In our study, we found a significant increase in NF- $\kappa$ B level in the cisplatin group compared to the control and sesamol groups. However, we found a significant decrease in tissue NF- $\kappa$ B level in the sesamol+ cisplatin group compared to the cisplatin group. Similar results have been obtained in many studies where the relationship between sesamol, and NF- $\kappa$ B was investigated. As mentioned above, Kuhad et al.<sup>24</sup> studied the protective effect of sesamol in an experimental diabetic nephropathy model and reported that sesamol significantly decreased NF- $\kappa$ B levels and found a preventive action against nephropathy. In their experimental cardiometabolic syndrome model, Sharma et al.<sup>30</sup> found a significant decrease in NF- $\kappa$ B levels in the hepatic tissue of rats receiving a sesamol+fat rich diet compared to a group that received only fat. In another study, Chang et al.<sup>31</sup> reported that sesamol inhibited the NF- $\kappa$ B signal pathway in platelet activation.

Nuclear factor kappa B provides expression of many genes involved in inflammation, embryonic development, lymphoid differentiation, oncogenesis and apoptosis, whereas Nrf2 is a transcription factor that regulates the transcription of antioxidant enzymes, such as HO-1, NAD (P) H: quinone oxidoreductase-1, c-glutamylcysteine synthase and glutathione S-transferase. Nrf2 increases the production of antioxidant enzymes, such as HO-1, and protects cells against oxidative stress<sup>32</sup>. Many studies have shown an inverse relationship between NF- $\kappa$ B and Nrf2.



**Figure 2.** Effect of sesamol administration in cisplatin nephrotoxicity on morphological changes in rat kidney tissue, as described above.

In an experimental study, Kılıç et al.<sup>33</sup> reported the protective effect of melatonin against cisplatin nephrotoxicity by increasing Nrf2/HO-1 and decreasing NF- $\kappa$ B levels. In our study, we found a significant decrease in HO-1 and Nrf2 levels in the rats receiving cisplatin. Compared to the cisplatin group, Nrf2 and HO-1 levels were significantly increased in the sesamol+cisplatin group. To the best of our knowledge, no other study of the relationship has addressed the relationship between sesamol and Nrf2/HO-1.

The study by Parlakpınar et al.<sup>34</sup>, reported dilated tubules, damaged glomeruli, interstitial oedema and focal inflammation in the kidney damage induced by the cisplatin model. Özyurt et al.<sup>35</sup> reported tubular epithelial vacuolisation, cellular swelling and spillage due to cisplatin's effects. In our study, we observed tubular vacuolisation, interstitial inflammation, interstitial

oedema, tubular atrophy and tubular necrosis due to cisplatin, and noted significant healing in the sesamol+cisplatin-treated rats.

In their experimental study, Liu Z et al.<sup>36</sup>, demonstrated that sesamol alleviated systemic inflammation-induced amyloidogenesis and cognitive deficits by preventing neuron damage, suppressing glia activation, and down-regulating inflammatory responses with anti-neuroinflammatory effects of sesamol via blocking translocation and DNA binding activity of NF $\kappa$ B and, they presented sesamol as a treatment option for amyloidogenesis and neuroinflammation.

Sesamol was also observed to attenuate systemic lipopolysaccharide-induced lung inflammation by inhibiting the alveolar macrophage inflammatory response in rat model<sup>37,38</sup>.

In conclusion, we determined that sesamol decreases lipid peroxidation and proinflammatory NF- $\kappa$ B

levels and increases antioxidant Nrf2 and HO-1 levels. Sesamol has a protective effect against cisplatin nephrotoxicity by reducing OS and inflammation in kidney tissue.

## References

- Osanto S, Bukman A, Van Hoek F, Sterk PJ, De Laat JA, Hermans J. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:574-9.
- Hartmann JT, Fels LM, Knop S, Stolt H, Kanz L, Bokemeyer C. A randomized trial comparing the nephrotoxicity of Cisplatin/ifosfamide-based combination chemotherapy with or without amifostine in patients with solid tumors. *Invest New Drugs* 2000;18:281-9.
- Sastry J, Kellie SJ. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:441-5.
- Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007;334:115-24.
- Ramesh G, Reeves WB. TNFR2-mediated apoptosis and necrosis in Cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:610-8.
- Fukuda Y, Osawa T, Namiki M, Ozaki T. Studies on antioxidative substances in sesame seed. *Agric Biol Chem* 1985;49:301-6.
- Hsu DZ, Chen KT, Li YH, Chuang YC, Liu MY. Sesamol delays mortality and attenuates hepatic injury after cecal ligation and puncture in rats: role of oxidative stress. *Shock* 2006;25:528-532.
- Parihar VK, Prabhakar KR, Veerapur VP, Kumar MS, Reddy YR, Joshi R et al. Effect of sesamol on radiation-induced cytotoxicity in Swiss albino mice. *Mutat Res* 2006;611:9-16.
- Cho JM, Manandhar S, Lee HR, Park HM, Kwak M. Role of the Nrf2-antioxidant system in cytotoxicity mediated by anticancer Cisplatin: Implication to cancer cell resistance. *Cancer Letters* 2008;260:96-108.
- So HS, Kim H, Kim Y, Kim E, Pae HO, Chung HT et al. Evidence that Cisplatin-induced auditory damage is attenuated by downregulation of pro-inflammatory cytokines via Nrf2/HO-1. *J Assoc Res Oto* 2008;9:290-306.
- Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR. Free radicals in Inflammation. Second messengers and mediators of tissue destruction. *British Medical Bulletin* 1993;506-22.
- Kalender S, Kalender Y, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Durak D, Açikgoz F. Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology* 2004;202:227-35.
- Valko M, Leibfritz D, Mancel J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem & Cell Biology* 2007;39:44-84.
- Valko M, Rhodes CJ, Mancel J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006;160:1-40.
- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:479-80.
- Isbir T. Antioksidan Sistemler. *Endotel. İzmir Tabip Odası Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu* 1994;21:92-8.
- Abraham NG, Lavrovsky Y, Schwartzman ML, Stoltz RA, Levere RD, Gerritsen ME et al. Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: protective effect against heme and hemoglobin toxicity. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:6798-802.
- Motterlini R, Foresti R, Intaglietta M, Winslow RM. NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium. *Am J Physiol* 1996;270:107-14.
- Karatepe M. Simultaneous determination of ascorbic acid and free malondialdehyde in human serum by HPLC/UV. *LC-GC North America* 2004;22:362-5.
- Ross MH, Reith EJ. *Methods*. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ (Eds). *Histology-A Text and Atlas*. Maryland: Williams and Wilkins, Baltimore, 1989:1-13.
- Çıtak A, Alpay H, Nayır A. Antineoplastik ilaçlara bağlı böbrek yetersizliği. *İstanbul: Tıp Fakültesi Mecmuası* 1995;58:116-9.
- Antunes LM, Darin JD, Bianchi ND. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res* 2001;43:145-50.
- Santos NA, Catão CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state imbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch Toxicol* 2007; 81: 495-504.
- Kuhad A, Sachdeva AK, Chopra K. Attenuation of renoinflammatory cascade in experimental model of diabetic nephropathy by sesamol. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 6123-8.
- Gupta A, Sharma S, Kaur I, Chopra K. Renoprotective effects of sesamol in ferric nitrilotriacetate-induced oxidative renal injury in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104:316-21.
- Hsu DZ, Wan CH, Hsu HF, Lin YM, Liu MY. The prophylactic protective effect of sesamol against ferric-nitrilotriacetate-induced acute renal injury in mice. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:2736-41.
- Chu PY, Srinivasan P, Deng JF, Liu MY. Sesamol attenuates oxidative stress-mediated experimental acute pancreatitis in rats. *Hum Exp Toxicol* 2012;31:397-404.
- Kuhad A, Chopra K. Effect of sesamol on diabetes-associated cognitive decline in rats. *Exp Brain Res* 2008; 185:411-20.
- Li Q, Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:725-34.
- Sharma AK, Bharti S, Bhatia J, Nepal S, Malik S, Ray R et al. Sesamol alleviates diet-induced cardiometabolic syndrome in rats via up-regulating PPAR $\gamma$ , PPAR $\alpha$  and e-NOS. *J Nutr Biochem* 2012;23:1482-9.

31. Chang CC, Lu WJ, Ong ET, Chiang CW, Lin SC, Huang SY, et al. A novel role of sesamol in inhibiting NF- $\kappa$ B mediated signaling in platelet activation. *Journal of Biomedical Science* 2011;18:93.
32. Surh YJ, Kundu JK, Na HK. Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals. *Planta Med* 2008;74:1526-39.
33. Kilic U, Kilic E, Tuzcu Z, Tuzcu M, Ozercan IH, Yilmaz O et al. Melatonin suppresses cisplatin induced nephrotoxicity via activation of Nrf-2/HO-1 pathway. *Nutr Metab* 2013;10:7.
33. Parlakpınar H, Sahna E, Ozer MK, Ozugurlu F, Vardi N, Acet A. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against Cisplatin-induced acute renal injury. *J Pineal Res* 2002;33:161-6.
34. Ozyurt H, Yildirim Z, Kotuk M, Yılmaz HR, Yağmurca M, Iraz M, et al. Cisplatin-induced acute renal failure is ameliorated by erdosteine in a dose-dependent manner. *J Appl Toxicol* 2004;24:269-75.
35. Liu Z, Chen Y, Qiao Q, Sun Y, Liu Q, Ren B et al. Sesamol Supplementation Prevents Systemic Inflammation-Induced Memory Impairment and Amyloidogenesis via Inhibition of Nuclear Factor  $\kappa$ B. *Mol Nutr Food Res* 2017 May;61(5). doi: 10.1002/mnfr.201600734. Epub 2016 Dec 30.
35. Chu PY, Chien SP, Hsu DZ, Liu MY. Protective Effect of Sesamol on the Pulmonary Inflammatory Response and Lung Injury in Endotoxemic Rats. *Food Chem Toxicol* 2010 Jul;48(7):1821-6. doi: 10.1016/j.fct.2010.04.014. Epub 2010 Apr 14.
36. Chu PY, Hsu DZ, Hsu PY, Liu MY. Sesamol Down-Regulates the Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response by Inhibiting Nuclear Factor-Kappa B Activation. *Innate Immun* 2010 Oct;16(5):333-9. doi: 10.1177/1753425909351880. Epub 2009 Nov 25.



# Investigation of the Levels of Blood MDA, GSH and Nitric Oxide Levels in Patients with Probable Alzheimer's Disease

*Alzheimer Hastalığı Olan Hastalarda Kan MDA, GSH ve Nitrik Oksit Düzeylerinin Araştırılması*

Aysel Guven<sup>1</sup>, Kezban Yıldız Dalgınlı<sup>2</sup>, Hacer Culhaoglu<sup>3</sup>, Nergiz Huseyinoglu<sup>4</sup>, Selen İlhan Alp<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Vocational School of Health, Baskent University, Ankara; <sup>2</sup>Kars Vocational School, Department of Chemistry and Chemical Processing Technologies, Kafkas University, Kars; <sup>3</sup>İncirliova İmam Hatip Anatolian High School, Aydın; <sup>4</sup>Neurology Department, Acibadem Hospital, Kayseri; <sup>5</sup>Vocational School of Health Services, Namik Kemal University, Tekirdağ, Turkey

## ABSTRACT

**Aim:** The main focus of this study is to determine blood malondialdehyde (MDA), Glutathione (GSH) and nitric oxide (NO) levels in patients with possible Alzheimer's disease (AD).

**Material and Method:** The study included 15 healthy persons and 15 Alzheimer's patients aged between 65 and 79 living in Kars. Before taking blood samples from patients who were diagnosed with Alzheimer at Kafkas University Faculty of Medicine Neurology Service, they were applied Standardized Mini Mental State Examination (SMMSE) and Clinical Dementia Rating. In the next step, erythrocyte GSH and serum MDA, NO levels were determined.

**Results:** The difference between healthy persons and Alzheimer's disease group erythrocyte GSH ( $p<0.05$ ) and serum MDA ( $p<0.01$ ), NO ( $p<0.001$ ) levels were statistically significant. MMSE scores were significantly lower than the control group ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** It was observed that AD caused lipid peroxidation and as a conclusion significantly increased the MDA, GSH and NO levels in the blood of Alzheimer patients. This study supports the theory that the brain is affected by increased oxidative stress in AD based on the data obtained.

**Key words:** Alzheimer; malondialdehyde; reduced glutathione; lipid peroxidation; nitric oxide

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Alzheimer hastalığı (AH) olan hastalarda kan malondialdehit (MDA), redükte Glutatyon (GSH) ve nitrik oksit (NO) seviyelerini belirlemektir.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya Kars'ta yaşayan 65 ve 79 yaşları arasında 15 sağlıklı kişi ve 15 Alzheimer hastası dâhil edildi. Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Servisi'nde Alzheimer tanısı konan hastalardan kan örnekleri alınmadan önce Standart Mini Zihinsel Durum Muayenesi (SMMSE) ve Klinik Demans Derecesi uygulandı. Bir

sonraki adımda eritrosit GSH ve serum MDA, NO seviyeleri belirlendi.

**Bulgular:** Sağlıklı kişiler ile Alzheimer hasta grubu eritrosit GSH ( $p<0,05$ ) ve serum MDA ( $p<0,01$ ), NO ( $p<0,001$ ) düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. MMSE skorları kontrol grubundan anlamlı olarak düşük ( $p<0,001$ ) bulundu.

**Sonuç:** AH'nin lipid peroksidasyon oluşumuna yol açtığı ve bunun sonucu olarak AH'nin kanındaki MDA, GSH ve NO seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür. Bu çalışma AH durumunda beyinin artan oksidatif stresden etkilendiği teorisini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Alzheimer; malondialdehit; glutatyon; lipit peroksidasyonu; nitrik oksit

## Introduction

Alzheimer's disease (AD) is called a gradually progressing neuronal disorder disease that is symbolized by a change in behavior that reduces daily life activities and affects their ability to grasp over time. It is known that eventually the person tragically causes a decrease in quality of life and results in death. AD prevalence is an increasing disease<sup>1,2</sup>. Generally accepted and conclusive risk factors are age, sex, vascular diseases, malignancy, trauma, metabolic disorders, alcoholism, exposure to other toxic agents, gender and family history. Advanced age and existing of the disease of Alzheimer at the first degree relative have increased the possibility of catching the disease. The most important clinical features of AD are loss of memory, difficulty in daily problem solving and language and visuospatial deficits<sup>3-6</sup>.

**İletişim/Contact:** Aysel Guven, Baskent University, Vocational School of Health, Ankara, Turkey • **Tel:** 0532 691 59 99 • **E-mail:** ayselguven@hotmail.com • **Geliş/Received:** 20.09.2019 • **Kabul/Accepted:** 08.06.2020

**ORCID:** Aysel Guven, 0000-0001-7511-7105 • Kezban Yıldız Dalgınlı, 0000-0002-1483-348X • Hacer Çulhaoğlu, 0000-0001-8625-2476 • Nergiz Huseyinoglu, 0000-0002-8937-1320 • Selen İlhan Alp, 0000-0003-2146-4712

Oxidative stress is associated with AD type dementia and many other neurodegenerative disorders and it is stated to be an important factor. These relationships and effects are supported by scientific data such as biochemical, neurological findings, genetic and molecular studies<sup>7-9</sup>.

In normal life, free radicals are formed as a result of various factors. Reactive oxygen species, DNA, proteins, lipids and carbohydrates can easily react strongly by attaching to various molecules and cause serious damage to cells<sup>10-11</sup>. Generally, the attack of reactive oxygen-type agents on lipids, especially polyunsaturated fatty acids (PUFAs), can be defined as lipid peroxidation. The lipid peroxidation reaction caused by reactive oxygen species on the lipids creates some oxidation products, aldehydes. These aldehydes, which can be defined in various biological structures, form biologically active molecules that create new oxidative damage. There are common pathological processes associated with malondialdehyde (MDA), one of the most studied of these aldehydes<sup>12</sup>.

It is stated that free radicals play an effective role in the exposure of a large number of physiological and neurological diseases and the progression of the disease course. Oxidative stress caused by free radicals has been associated with the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases such as Huntington, Parkinson and Alzheimer's disease, and some neuropsychiatric diseases such as anxiety, schizophrenia disorders and depression or bipolar disorder<sup>7,13-15</sup>.

In relation to this, it states that the individuals with Alzheimer's type dementia and cognitive impairment have high the amount of of lipid peroxidation agents in the central nervous system and environmental tissues<sup>15,16</sup>.

It has been shown to be closely related to neurodegeneration, which is the result of oxidative stress-induced damage in the brain of Alzheimer's disease. In addition, there are various links between oxidative stress and the formation of amyloid plaques and antioxidant enzymes. Therefore, it is stated that oxidative damage leads to changes in the certain activity of the antioxidant system and consequently mitochondrial disorders<sup>8,11,13,16</sup>.

Physiological aging is seen as an inevitable process that gradually develops due to the collection of some oxidative lesions. It is stated that cell, tissue or organ injuries caused by uncontrolled oxidative stress are caused by the disparity between oxidants and antioxidants. This

imbalance, which can lead to homeostasis, is caused by the weakening of antioxidant barriers and non-enzymatic antioxidant factors, including enzymes<sup>2,16-18</sup>. Therefore, it is suggested that excessive aggregation of free radicals triggers antioxidant defenses and leads to reduction of the body's antioxidant reserves<sup>15,16</sup>.

Glutathione (GSH), an antioxidant, is present in many cells in milimolar concentrations. It is also the most common antioxidant in the brain. It is known that GSH, which contains thiol in its structure, reacts with ROS, nucleophilic compounds and lipid peroxidation products and shows a protective effect against them. Reduced GSH, which can react with free radicals, forms oxidized glutathione (GSSG) via the glutathione peroxidase (GPx) enzyme. GSSG is converted into GSH molecules via GSH reductase (GR) using reduced equivalent NADPH<sup>10,17,19</sup>.

$\gamma$ -glutamylcysteine ligase and glutathione synthase enzymes are involved in the synthesis of GSH, which consists of glutamate, cysteine and glycine amino acids. Because the amount of cysteine present in the brain reduces the formation of GSH, most studies have focused on indirectly increasing the levels of GSH in the brain. In this context, it is stated that N-acetyl-L-cysteine (NAC) directly increases the physiological levels of cysteine in the brain and increases it to GSH biosynthesis both in and around the brain<sup>20</sup>. In addition, it is stated that  $\gamma$ -Glutamylcysteine ethyl ester (GCEE) is the stimulant of cysteine, which plays a role in increasing GSH biosynthesis in the brain and its surroundings. It is also stated that  $\gamma$ -glutamylcysteine ligase is the precursor to the last phase in GSH synthesis, avoiding feedback inhibition. It is stated that astrocytes, the neuroinflammatory component that is prominent in AD, are the main supplier of GSH in microglia and neurons. In the presence of oxidative stress, these astrocytes are said to release toxic mediators, such as free radicals, causing inflammatory agents that accelerate neuronal disruption<sup>21</sup>.

Among the other oxidative stress sources or modulators associated with AD, one of its important mechanisms is stated to be Nitric Oxide (NO). Reports investigating the mechanisms by which oxidative stress triggers certain disruptions in NO releasing and expressing its physiological and pathophysiological importance for neuronal disruption in AD are presented<sup>22,23</sup>.

During aging and pathological processes, it is expressed that NO behavior can be harmful when it reacts with the superoxide anion to form peroxide<sup>24</sup>. It is stated

that NO and oxidative stress play a very important role in the early and advanced stages of neurodegenerative diseases and at the same time contributing to their progress. In neurodegenerative diseases, it has been recognized as a key factor in the mechanisms of NO-mediated vascular disorder, particularly in which it emphasizes the effect of reactive oxygen species<sup>25</sup>.

## Material and Method

The study included 15 healthy persons and 15 Alzheimer's patients aged between 65 and 79 living in Kars. Before taking blood samples from patients who were diagnosed with Alzheimer at Kafkas University Faculty of Medicine Neurology Service, they were applied Standardized Mini Mental State Examination (SMMSE) and Clinical Dementia Rating<sup>26</sup>. Then, levels of erythrocyte GSH and serum MDA, NO were determined.

### Serum Analyses

It has been determined according to the method of Placer *et al*, which is based on the chromogen color measurement formed as a result of thiobarbituric acid (TBA) reaction with MDA, which is the final product of polyunsaturated fatty acid peroxidation<sup>27</sup>. As a standard, the solution concentration of 1.1.3.3-tetraethoxypropane (Sigma Chemical Company St. Louis, MO, USA) prepared at the rate of 0, 0.05, 0.1, 0.15 and 0.2% was used. The results were measured using TBA-MDA extinction coefficient ( $\epsilon=153 \text{ nmol l}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) and expressed in malondialdehyde (MDA) concentration (nmol/ml serum). Nitric oxide determination in plasma was determined spectrophotometrically by Miranda *et al*.<sup>28</sup>. The nitrate and nitrite concentrations were determined by looking at the calibration curve and NO concentration was found.

### RBC Analyses

The GSH level of hemolyzed RBC was determined spectrophotometrically using Ellman's reagent<sup>29</sup>. According to the cyanemoglobin method, hemoglobin concentration was determined in lysed erythrocytes.

## Results

The focus of this dissertation is the research of MDA, GSH and NO levels in blood samples taken from Alzheimer's patients. (Table 1). In our study, newly diagnosed Alzheimer's patients were younger than the

other part of the study group. However, there is a correlation ( $CC=0.56, p<0.05$ ) between the diagnosis time and age. The most noticeable changes in the parameter values associated with oxidative stress were found in the newly diagnosed AD group. Compared to control, MDA level was found to be high in both newly diagnosed patients and patients with long-term neuronal disorders. Moreover, the data in the two groups were statistically significant. GSH levels were significantly lower in newly identified patients compared to controls. NO parameter levels were significantly higher in the patient group compared to the healthy group. Similarly, MMSE scores were also significantly lower in the patient group than in the control, in line with other parameters ( $p<0.001$ ).

## Discussion

Oxidative damage has proven to be a serious factor in the formation and continuation of neurodegenerative disorders. It is also likely identified as a direct initiation factor in neurodegeneration.

Oxidative damage is one of the main etiopathogenetic factors of AD. Oxidative damage that is common in the brain in AD has been associated with aging. Free radical species that cause oxidative damage damage organic molecules such as protein, lipid, cellular organelles such as mitochondria and DNA. So it can activate the cell cycle. It contributes to neuronal damage by limiting endogenous antioxidant defenses in the brain<sup>30,31</sup>.

Some reports support that oxidative and nitrosative stress is an active factor in the manner of development of AD<sup>32,33</sup>. The current link between oxidative damage caused by oxidative stress-induced ROS production and AD amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) plates and their results for molecules associated with them is stated at the molecular level<sup>34</sup>.

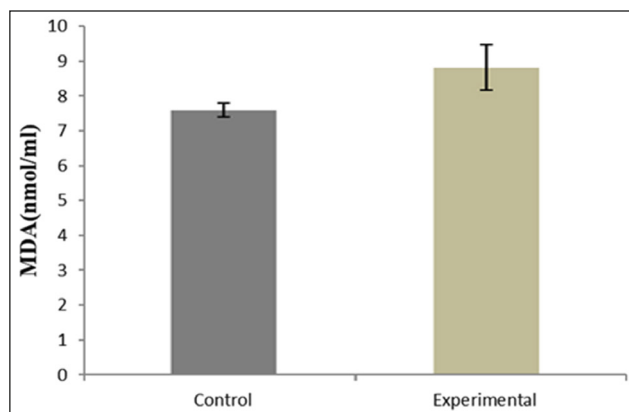
**Table 1.** Statistical comparison of erythrocyte GSH and serum MDA and NO values in groups

	N	Control X $\pm$ SD	Experimental X $\pm$ SD
MDA (nmol/ml)	15	7.59 $\pm$ 0.20*	8.81 $\pm$ 0.65*
GSH ( $\mu$ mol/ml)	15	6.13 $\pm$ 0.16**	6.28 $\pm$ 0.36**
NO ( $\mu$ mol/ml)	15	28.70 $\pm$ 0.47***	33.01 $\pm$ 1.08***
MMSE	15	26 $\pm$ 1.43***	13 $\pm$ 2.31***

N: Number of individuals in each group

X  $\pm$  SD: Mean  $\pm$  Standard deviation

\* $p<0.01$ ; \*\* $p<0.05$ ; \*\*\* $p<0.001$



**Figure 1.** GSH levels in healthy group and Alzheimer patients.

Lipid peroxidation products have been highly associated with the development and progression of AD<sup>35,36</sup>. Therefore, we have worked as potential biomarkers of disease. In our study, MDA caused by free radicals affecting lipids was found to be significantly higher in AD group (Figure 1). The increase of free radical damage products in AD is consistent with the results of other investigators<sup>16,37</sup>. As potential biomarkers for AD, some lipid peroxidation products were examined in human samples with variable results. MDA is the most evaluated biomarker in blood samples. In general, AD patients had higher serum levels than healthy subjects<sup>38</sup>. In plasma, MDA levels have been shown to be higher in patients than in healthy individuals<sup>39</sup>. In all cases; MDA, which is an indicator of oxidative stress and especially lipid peroxidation, can be said to be the molecular biomarker which is effective in the early development of AD.

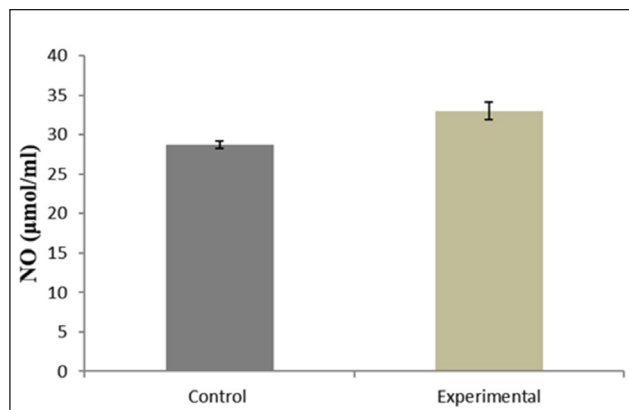
It is stated that GSH levels decrease in other age-related neurodegenerative diseases including AD<sup>40</sup>. In peripheral lymphocytes of AD, GSH levels decrease due to the increase of oxidative stress and GSSG levels increase accordingly. In studies, the ratio of GSSG to GSH is often used as a definition of redox thiol status and oxidative stress. It was found that as AD progresses, both GSSG and GSSG/GSH rates increase. Both colorimetric methods and HPLC methods have been developed to determine GSSG and total GSH (GSH + GSSG) levels<sup>41-44</sup>. In some studies, the level of GSH in individuals with Alzheimer's is lower than in healthy people. Antioxidant use increases in Alzheimer's patients due to the effects of free radicals, resulting in decreased levels of antioxidants<sup>45-47</sup>. However, in our study, an increase in GSH values was observed (Table

1). In Alzheimer's disease, glutathione levels are expected to decrease due to the drop of acetylcholine. On the other hand, it was concluded that the drugs used by the patients in our study increased the level of acetylcholine and that the increased acetylcholine provided the cysteine amino acid required for the synthesis of glutathione. In addition, differences in food consumption habits of patients included in the study may affect the level of glutathione. As a further point of view, it was concluded that free radicals would increase the level of glutathione in order to eliminate the harmful effects of free radicals in the organism.

NO, a gaseous molecule that can easily spread to the surrounding tissue, is synthesized by an enzymatic activity performed by the family of NO synthase (NOS) oxidizing citrulline and L-arginine (L-Arg). Potential NO sources in the brain are neurons, glia, and vascular cells that can express NOS<sup>24</sup>. In neurodegenerative diseases, especially NO-mediated vascular disorder is considered to be an important factor in the mechanisms that emphasize the effect of reactive oxygen species<sup>48</sup>. The latest literature shows that oxidative stress together with NO plays a role in both early and advanced stages of neurodegenerative diseases and that it supports their progression<sup>23,49,50</sup>. In some studies, postmortem brain tissues have been shown to cause free radical formation in some studies and pathological changes related to it have been described<sup>30,51</sup>. In a study conducted in control and Alzheimer's patients, neurons of Alzheimer's patients had diffuse amounts of iNOS, but no was found in control individuals<sup>52</sup>. In another study, nNOS, (inducible nNOS) iNOS and nitrosin-nitrate values of NOS isoforms (neuronal nNOS) from the cortex of the post-mortem brain of Alzheimer's patients were analyzed, and immunoreactivity of nNOS, iNOS and nitrotyrosin were recorded in neuron and glial cells<sup>53</sup>. The NO level difference in the plasmas between healthy and Alzheimer patients' groups are found statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Figure 2). In conclusion, in our study, NO level was found to be high in patients with AD. It was concluded that increased NO level in AD may be increased by nNOS and iNOS related to the learning and memory part of the brain.

Standard Mini Mental Test (SMMT) is the most common test used to quantitatively evaluate cognitive performance in standard neuropsychiatric examination methods. Nowadays, clinical practice is used to detect cognitive disorders, to monitor the course of demented syndromes and to monitor responses to treatment.





**Figure 2.** NO levels in healthy group and Alzheimer patients.

Also, it is a popular test which is applied in epidemiological studies about elderly people living in the community or in an institution<sup>54</sup>. When the results were evaluated, it was seen that the patients in the study group were statistically higher than the control group (Table 1). These findings are consistent with previous studies<sup>45,46,55,56</sup>.

Consequently, these data support the idea that oxidative stress has a prominent feature in the development or triggering of AD. In addition, we believe that increases and changes in oxidative stress parameters can be a guide in both early and later stages of AD. Also, the increase in the amount of lipid peroxidation and the decrease in the amount of antioxidants can direct the curative options of affected parameters specific to AD at the time after diagnosis of the disease.

### Ethical Approval

Ethical committee approval of this study has been obtained from the Ethics Committee of Kafkas University (Date: 25.02.2011, Number: 2011/03).

### References

- Gilman S. Alzheimers disease. *Perspect Biol Med.* 1997;40:230-45.
- Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R et al. 1991. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol.* 1991;30:572-80.
- Law A, Gauthier S, Quirion R. Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. *Brain Research Reviews* 2001; 35: 73–96.
- Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2012; doi:10.1155/2012/428010.
- Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician* 2011; 83:1403-12.
- Beal MF. Oxidative damage as an early marker of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2005;26:585-6.
- Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, Stoica B, Bild W, Stefanescu C. Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2010; 469:6-10.
- Padurariu M, Ciobica A, Lefter R, Serban IL, Stefanescu C, Chirita R. The oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Psychiatr Danub* 2013; 25:401-9.
- Massaad CA: Neuronal and vascular oxidative stress in Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9:662-73.
- Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J.* 1987;1:358–64.
- Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull* 1993; 49:577–87.
- Ayala A, Muñoz ME, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:360438
- Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:65-74.
- Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 2017;360:201-5.
- Greilberger J, Koidl C, Greilberger M, Lamprecht M, Schroecksadel K, Leblhuber F et al. Malondialdehyde, carbonyl proteins and albumin-disulphide as useful oxidative markers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Free Radic Res* 2008; 42:633-8.
- Baldeiras I, Santana I, Proença MT, Garrucho MH, Pascoal R, Rodrigues A et al. Peripheral oxidative damage in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2008;15:117-28.
- Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82:291-5.
- Shukla V, Mishra SK, Pant HC. Oxidative stress in neurodegeneration. *Adv Pharmacol Sci* 2011; 572634.
- Pocernich CB., Butterfield DA. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1812:625-30.
- Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M, Kalantar SM, Moini A. A Review on various uses of N-Acetyl Cysteine. *Cell J.* 2017;19: 11-17.
- Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying information in neurodegeneration, *Cell.* 2010;140:918-34.

22. Huang WJ, Zhang X and Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (Review) *Biomedical Reports* 2016; 4: 519-22.
23. Spiers J G, Cortina Chen HJ, Bourgognon JM, Steinert JR. Dysregulation of stress systems and nitric oxide signaling underlies neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine* 2019; 134: 468-83.
24. Picón-Pagès P, Garcia-Buendia J, Muñoz F J. Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. *BBA-Molecular Basis of Disease* 2019; 1865:1949-67.
25. Venturelli M. The Role of nitric oxide on vascular dysfunction during aging and Alzheimer's disease. In: *Therapeutic Application of Nitric Oxide in Cancer and Inflammatory Disorders* 2019; 221-228.
26. Berg L. Clinical dementia rating. *Br J Psychiatry* 1984;145:339.
27. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of Product of Lipid Peroxidation (Malonyl Dialdehyde) In Biochemical Systems. *Anal Biochem* 1966;16: 359-64.
28. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A Rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2001;5:62-71.
29. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total protein-bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968;25:192-205.
30. Lovell MA, Markesbery WR. Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2007;85:3036-40.
31. Montine TJ, Neely MD, Quinn JF, Beal FM, Markesbery WR, Roberts LJ et al. Lipid peroxidation in aging brain and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2002;33:620-6.
32. Butterfield DA, Bader Lange ML, Sultana R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease, *Biochim. Biophys. Acta* 2010;1801:924-9.
33. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee HG, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:1240-7.
34. Cheignona C, Tomasa M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology* 2018;14:450-64.
35. Giavarotti L, Simon KA, Azzalis LA, Fonseca FLA, Lima AF, Freitas MCV et al. Mild systemic oxidative stress in the subclinical stage of Alzheimer's disease. *Oxidative Med Cell Longev* 2013;609019.
36. Peña-Bautista C, Vigor C, Galano JM, Oger C, Durand T, Ferrer I et al. Plasma lipid peroxidation biomarkers for early and noninvasive Alzheimer disease detection. *Free Radic Biol Med* 2018;124:388-94.
37. Kheradmand E, Moghaddam AH, Zare M. Neuroprotective effect of hesperetin and nano-hesperetin on recognition memory impairment and the elevated oxygen stress in rat model of Alzheimer's disease. *Biomedicine Pharmacotherapy* 2018;97:1096-1101.
38. Shinto L, Quinn J, Montine T, Dodge HH, Woodward W, Baldauf-Wagner S, et al. A randomized placebo controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;38:111-120.
39. Yuan L, Liu J, Ma W, Dong L, Wang W, Che R et al. Dietary pattern and antioxidants in plasma and erythrocyte in patients with mild cognitive impairment from China. *Nutrition* 2016;32:193-8.
40. Luo Y, Roth GS. The roles of dopamine oxidative stress and dopamine receptor signaling in aging and age-related neurodegeneration. *Antioxidants Redox Signaling* 2004; doi: org/10.1089/15230860050192224
41. Rahman I, Kode A, Biswas SK. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat Protoc* 2006;1:3159-65.
42. Tietz F. Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: application to mammalian blood and other tissues. *Analytical Biochemistry* 1969;27:502-22.
43. Martensson J. Method for determination of free and total glutathione and  $\gamma$ -glutamylcysteine concentrations in human leukocytes and plasma. *Journal of Chromatography* 1987;420:152-7.
44. Mopper K. Trace determination of biological thiols by liquid chromatography and precolumn fluorometric labeling with o-phthalaldehyde. *Anal Chem* 1984;56:2557-60.
45. Akkaya C, Sahin Yavuzer S, Yavuzer H, Erkol G, Bozluolcay M, Dinçer Y. DNA damage, DNA susceptibility to oxidation and glutathione redox status in patients with Alzheimer's disease treated with and without memantine. *J Neurol Sci* 2017;378:158-162.
46. Mandal PK, Saharan S, Tripathi M, Murari G. Brain glutathione levels-a novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 2015;78:702-10.
47. Güzel S, Yıldız Ö, Ünal A, Kızıler AR, Gülyaşar T, Celik Güzel E, et al. Doublecortin-like kinase 1 levels and oxidant status in Alzheimer's disease. *Cukurova Medical Journal* 2017;42:687-693.
48. Venturelli M. The role of nitric oxide on vascular dysfunction during aging and Alzheimer's disease. *Therapeutic Application of Nitric Oxide in Cancer and Inflammatory Disorders* 2019;221-228.
49. Lourenço CF, Ledo A, Barbosa RM, Laranjinha J: Neurovascular uncoupling in the triple transgenic model of Alzheimer's disease: Impaired cerebral blood flow response to neuronal-derived nitric oxide signaling. *Experimental Neurology* 2017;291:36-43.
50. Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2000;1502:139-44.
51. Markesbery WR. Oxidative Stress Hypothesis in AD. *Free Radic Biol Med* 1997;23:134-147.

52. Wong A, Lüth HJ, Deuther-Conrad W, Dukic-Stefanovic S, Gasic-Milenkovic J, Arendt T et al. Advanced glycation endproducts co-localize with inducible nitric oxide synthase in Alzheimer's disease. *Brain Research* 2001;920:32-40.
53. Fernández -Vizarra P, Fernández AP, Castro-Blanco S, Encinas JM, Serrano J, Bentura MLet al. Expression of nitric oxide system in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2004;15:287-305.
54. Brossard B. 4-Objectifying dementia: The use of the minimal state exam in medical research and practice. *Psychiatry Science and Society* 2018;127-154.
55. Tzimourta KD, Afrantou T, Ioannidis P, Karatzikou M, Tzallas AT et al. Analysis of electroencephalographic signals complexity regarding Alzheimer's Disease. *Computers and Electrical Engineering* 2019;76:198-212.
56. Santabarbara J, Gracia-Rebled AC, Lopez-Anton R, Tomas C, Lobo E, Marcos G, et al. The effect of occupation type on risk of Alzheimer's disease in men and women. 2019;126:61-8.



# Evaluation of Intensive Care Unit Infections in Kafkas University Hospital – A 5 Years Analysis

Kafkas Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi – 5 Yıllık Analiz

Abdullah Gumus, Cigdem Eda Balkan Bozlak

Department of Medical Microbiology, Kafkas University Faculty of Medicine, Kars, Turkey

## ABSTRACT

**Aim:** Nosocomial infections (NIs) increase the length of hospital stay and mortality/morbidity rates, and lead to increased treatment related to hospital services and intensive care unit. In this study, we aimed to retrospectively evaluate patients admitted to the adult intensive care unit of our hospital who were diagnosed with NIs.

**Material and Method:** Between January-2015 and July-2019, 680 patients hospitalized in the intensive care unit of Kafkas University Medical Faculty Hospital and diagnosed with NIs according to the Centers for Disease Control and Prevention criteria were retrospectively evaluated. A total of 2.880 samples taken from the patients were sent to the medical microbiology laboratory, where microorganism identification was performed using conventional microbiological methods and the BD Phoenix automatic microorganism identification system.

**Results:** The mean age of the patients was 71.47±16.74 years. The samples were mostly collected from blood (n=1.305), followed by urine (n=520), tracheal aspirate (n=273), and sputum (n=108). Sixty-two percent of the microorganisms causing HE were Gram (+) bacteria, 29% were Gram (-) bacteria, and 1.5% were yeasts. The most commonly isolated Gram (-) microorganisms were *Escherichia coli* (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (8.3%), *Klebsiella pneumoniae* (5.4%), and *Acinetobacter baumannii* (4.5%). In addition, VRE was detected in two patients, and MRSA in three patients.

**Conclusion:** Nosocomial infections are an important health problem in Turkey, as well as in the world. It has a great importance for each healthcare institutions to share its own data in order to ensure the rational use of antibiotics. Therefore, regular surveillance studies are very important for the control of these infections.

**Key words:** intensive care unit; nosocomial infections; surveillance

## ÖZET

**Amaç:** Hastane enfeksiyonları (HE), hastanın hastanede ve yoğun bakımdaki yatış süresinin, mortalite/morbidite oranlarının ve tedavi maliyetinin artmasına neden olmaktadır. Bu çalışmada, üniversitemiz hastanesi yetişkin yoğun bakımına yatmış ve hastane enfeksiyonu tespit edilen hastaların retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Ocak-2015 ile Temmuz-2019 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yetişkin yoğun bakım servisine yatmış, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre HE tanısı konmuş 680 hasta retrospektif olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Altı yüz seksen hastadan alınan 2880 örnek, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş ve bu örneklerde konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler ve gerektiği durumlarda BD Phoenix otomatik mikroorganizma tanımlama sistemi kullanılarak mikroorganizma identifikasyon testleri yapılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 71,47±16,74 olarak hesaplanmıştır. Hastalardan en çok alınan örnekler; kan (n=1,305), trakeal aspirat (n=273), idrar (n=520) ve balgam (n=108) örnekleridir. HE'ye neden olan mikroorganizmaların %62'si Gram (+), %29'u Gram (-) bakteriler ve %1,5 mayalardan oluşmaktaydı. En sık izole edilen Gram (-) mikroorganizmalar *Escherichia coli* (%10), *Pseudomonas aeruginosa* (%8,3), *Klebsiella pneumoniae* (%5,4) ve *Acinetobacter baumannii* (%4,5) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 2 hastada VRE ve 3 hastada MRSA tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Hastane enfeksiyonları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Her sağlık kuruluşunun özellikle hastane enfeksiyonlarına karşı akılcı antibiyotik kullanımını sağlamak amacı ile kendi verilerini paylaşması büyük önem arz etmektedir. Bu sebepten düzenli olarak gerçekleştirilen surveyans çalışmaları, bu enfeksiyonların kontrolünün sağlanmasındaki en önemli faktörlerden biridir.

**Anahtar kelimeler:** yoğun bakım ünitesi; hastane enfeksiyonları; surveyans

**İletişim/Contact:** Abdullah Gumus, Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Kars, Turkey • **Tel:** 0542 338 12 99 • **E-mail:** abdullahgumus59@hotmail.com • **Geliş/Received:** 19.11.2019 • **Kabul/Accepted:** 13.05.2020

**ORCID:** Abdullah Gümüş, 0000-0002-7762-4634 • Çiğdem Eda Balkan Bozlak, 0000-0003-3922-7758

## Introduction

Nosocomial infections (NIs), also known as hospital-acquired infections, are those contracted from the environment or staff of a healthcare facility<sup>1</sup>. They can spread in various hospital environments, including nursing homes, wards, operating rooms, or other clinical settings. Infection happens in a clinical setting through a large number of pathways. In addition to contaminated equipment, bedding articles, or aerosols, staff can also spread the infection<sup>2</sup>. An epidemiological investigation conducted by WHO in 55 hospitals in 14 countries from four WHO Regions (Europe, Eastern Mediterranean, South East Asia, and Western Pacific) revealed that an average of 8.7% of hospitalized patients had a hospital infection. Moreover, 1.4 million people around the world suffer from infectious complications acquired in hospitals<sup>3</sup>. The morbidity rates associated with NIs are reported as 7.7, 11.8, 10.0, and 9.0% for hospitals located in the European, Eastern Mediterranean, South-East Asia and Western Pacific, respectively<sup>4</sup>. Hospital infections can lead to functional disability and mental stress in patients. In addition, they are also one of the leading causes of death<sup>1</sup>

Healthcare systems in many countries began implementing comprehensive multicomponent infection control surveillance and intervention campaigns in the mid-2000 s. These campaigns included vertical measures that targeted specific organisms and device-related healthcare-associated infections due to vascular and urinary catheters and intubation, in addition to general measures, such as increasing hand hygiene compliance and hospital cleaning<sup>3</sup>.

The intensive care unit (ICU) has been a long-standing focus of attention for reducing largely preventable healthcare-associated infections because the prevalence of infections acquired in ICU is higher than it is in other hospital units. This might be due to the severity of disease and prolonged stay of the patients requiring intensive care<sup>1</sup>. Furthermore, critically ill infants who receive care in a neonatal ICU (NICU) have an increased risk of NIs due to immunological immaturity and invasive diagnostic and therapeutic procedures<sup>5</sup>. Prior surveillance studies have shown that the rates of NIs in NICUs range from 8.7% to 74.3%<sup>6,7</sup>. Despite the use of various infection control strategies, such as prophylactic antibiotics, immunoglobulins, and physical barriers, the prevalence of NIs in NICUs remains high<sup>8</sup>. For several decades, there has been controversy over whether the inanimate environment of an NICU

is associated with the risk of NIs, but to date, only few studies have been conducted on this issue<sup>7-9</sup>.

Ventilator-associated pneumonia is the most common NI and one of the most frequent complications among patients admitted to hospitals, especially those requiring intensive care<sup>1,5</sup>.

Candidemia is a life-threatening condition with a high mortality ranging between 30 and 45%. In candidemia, the length of hospital stay is often prolonged and the burden of hospitalization cost is high. Modern medicine and the growing complexity of surgical procedures have increased the risk of candidemia in various patient populations<sup>2</sup>.

In this study, our aim was to retrospectively determine the epidemiology of NIs that occurred in ICU of Kafkas University Health Research and Application Hospital and to present the first data from this hospital.

## Materials and Method

### *Hospital and Clinical Isolates*

This study was conducted at the microbiology laboratory of our university hospital between January 2015 and July 2019. The isolates were obtained from various clinical specimens collected, including urine, blood, fluid (pleural, pericardial, synovial and peritoneal), wound swab, tracheal secret, and nasal swab.

Patients admitted to the adult ICU and diagnosed with NIs according to the criteria of the Centers for Disease Control and Prevention were retrospectively evaluated.

### *Bacteria Identification and Susceptibility Tests*

All clinical samples were cultured in 5% sheep blood agar and eosin-methylene blue agar to obtain bacterial colonies. First, the bacterial colonies were identified by conventional methods, such as catalase, gram staining and coagulase tests. Then, a bacterial suspension (McFarland 0.5) was prepared and placed into the microorganism identification machine, Phoneix 100 BD Microorganism Identification System (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument Systems, Sparks, USA), to confirm the data obtained by the conventional methods.

Antibiotic susceptibility tests were also first performed conventionally using the Kirby-Bauer disk diffusion method, and then the data were confirmed using the

BD Phoenix Microorganism Identification System. The results were evaluated according to the standards of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

### Statistical Analysis

All obtained data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Number (n), percentage (%), mean, standard deviation (SD), median, minimum and maximum values were given for the descriptive statistics.

### Results

During the 42-month period from January 2015 to July 2019, a total of 2.880 samples of various cultures from 680 patients were sent to the microbiology laboratory of Kafkas University Health Research and Application Hospital from the ICU of our hospital. The samples were mostly collected from blood (n=1.305), followed by urine (n=520), tracheal aspirate (n=273), and sputum (n=108). Sixty-two percent of the microorganisms causing infections in ICU were identified as Gram (+) bacteria, 29% as Gram (-) bacteria, and 1.5% as yeasts. The most commonly isolated Gram (-) microorganisms were *Escherichia coli* (10%),

*Pseudomonas aeruginosa* (8.3%), *Klebsiella pneumoniae* (5.4%), and *Acinetobacter baumannii* (4.5%), and the most commonly isolated Gram (+) microorganisms were coagulase-negative staphylococci (CNS) at 47%, *Enterococcus sp.* at 5.3%, and *Staphylococcus aureus* at 1.8% (Table 1, 2).

### Discussion

Preventing NIs requires intensive surveillance and an organized hospital-wide infection control program. It is aimed to reduce hospital infections with the improvements and measures taken within the infection control committees.<sup>10,11</sup> Although the implementation of effective and successful hospital programs can reduce the rate of NIs, they still constitute a problem. The epidemiological findings of NI reports among different hospitals vary within and between countries<sup>10,12,13</sup>. The overall rate of NIs is 1.5–27%, depending on the definitions used and severity of the population under study<sup>10,14</sup>. This study indicated that the rate of NIs in our hospital was at a very low level, which may be due to the absence of services for high-risk patients or a transplantation unit. However, our rates of NIs showed an increase in the last two years, which can be related to the modification undertaken in ICU, units. The unit has been completely renewed according

**Table 1.** Gram negative microorganisms isolated from the clinic samples of the intensive care units patients

Clinic Material	Total Sample Number	Microorganisms							
		<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Tracheal aspirate	273	34	12 %	83	30%	36	13%	27	10%
Urine	520	3	0.5%	15	3%	114	22%	32	6%
Sputum	108	25	23%	26	24%	24	22%	18	16%
Blood culture	1305	39	3%	59	4.5%	61	4.7%	44	3.4%
Total	2206	101	4.5%	183	8.3%	235	10%	121	5.4%

**Table 2.** Yeast and gram positive microorganisms isolated from the clinic samples of the intensive care units patients

Clinic Material	Total Sample Number	Microorganisms							
		<i>Enterococcus sp.</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Coagulase negative staphylococcus</i>		<i>Candida sp.</i>	
Tracheal Aspirate	273	14	5%	21	8%	68	25%	0	0%
Urine	520	37	7 %	1	0.1%	10	2%	32	6%
Sputum	108	0	0%	6	6%	8	7%	1	0.9%
Blood Culture	1305	67	5%	12	0.9%	945	72%	6	0.5%
Total	2206	118	5.3%	40	1.8%	1031	47%	39	1.7%

to the latest technology. ICUs are one of the most risky units in a hospital in terms of the rapid spread of resistant bacterial strains and NIs<sup>11</sup>. The detection of NIs in ICUs is necessary to determine appropriate treatment approaches and epidemiologic characteristics. Moreover, identification of antibiotic susceptibilities and bacterial agents is very important to reduce the rates of associated mortality and morbidity<sup>14</sup>.

In a large clinical study, “European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II)”, which was conducted in 1.265 ICUs from 75 countries, 47% of the isolates analyzed were identified as gram positive bacteria, 62% as gram negative bacteria, and 19% as yeast, these data showed that Gram-negative bacteria were generally isolated from ICUs<sup>15</sup>. In contrast, in our study, gram positive bacteria were mostly identified. When we examined the distribution of Gram-positive bacteria isolated from our ICU, CNS and *Enterococcus* spp. were the most isolated microorganisms. Therefore, our data are not consistent with the current literature in terms of the isolation rates of bacterial strains. According to the National Nosocomial Infections Surveillance report, *Enterococcus* sp. and *Staphylococcus aureus* were most isolated from clinical samples, and most of these bacteria were isolated from the blood samples of the patients hospitalized in ICU<sup>16</sup>. In our study, we identified CNS at the highest rate, followed by *Enterococcus* spp. . According to the literature, *Enterococcus* strains are the second most common agent after *S. aureus* for NIs. Intrinsic and acquired resistance to most antibiotics in *Enterococci* may cause critical problems in the terms of the increasing *Enterococci* isolation frequency<sup>17</sup>.

The majority of the bacteria isolated from ICUs, such as Gram-positive *S. aureus*, MRSA, MRCNS and *Enterococcus* spp. and Gram-negative *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. and *E. coli* show resistance to most antimicrobial agents, especially colistin and tigecycline across the globe. The extensive use of broad-spectrum antibiotics can lead to the multidrug-resistant bacteria in patients who develop infections in ICU. Moreover, the general state of ICU patients, requirement of longer hospital stay, presence of underlying disease, and application of more surgical procedures are among the reasons for the growing number of resistant bacteria<sup>18-20</sup>.

In a study conducted by Inan et al.<sup>20</sup> in the ICU of Akdeniz University, the most common Gram (-) and Gram (+) bacteria were identified as *P. aeruginosa* *S. aureus*, respectively. In another study conducted in the

ICU of Dicle University, Geyik et al.<sup>21</sup> reported that *E. coli* (26%) was the most frequently seen Gram (-) bacterium while CNS was the most common Gram (+) bacterium (14%). At Van Yuzuncu Yil University Research and Application Hospital, Karahocagil et al.<sup>22</sup> determined *A. baumannii* as the leading cause of NIs at a rate of 23.2%, followed by *Klebsiella* spp at 20.5%, *E. coli* at 19.6%, and *Pseudomonas* spp. at 11.6%. In our study, the most cultured Gram (-) bacteria were *E. coli* (10%), *P. aeruginosa* (8.3%), *K. pneumoniae* (5.4%), and *A. baumannii* (4.5%) while the most commonly isolated Gram (+) microorganisms were CNS at 47%, *Enterococcus* sp. at 5.3%, and *Staphylococcus aureus* at 1.8%.

NIs are a cause of increased mortality, morbidity and resource expenditure in the hospital environment, especially ICU. A multidisciplinary approach to prevention that involves the whole intensive care staff, including management is essential if we are to succeed in minimizing NIs. Raising awareness of risk factors and paying attention to simple measures, such as hand hygiene can decrease the effect and incidence of these infections. Currently, treatment relies on an appropriate antibiotic treatment ideally managed in association with infectious disease specialists to decrease the risks of antimicrobial resistance. Surveillance of NIs is increasingly undertaken, which will play an important part in the monitoring of such infections and the assessment of strategies to prevent their development.

## References

1. Maki DG, Alvarado CJ, Hassemer CA, Zilz MA. Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. *N Engl J Med* 1982;16:1562-6.
2. Rosenthal VD, Maki DG, Graves N. The International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC): Goals and objectives, description of surveillance methods, and operational activities. *Am J Infect Control*. 2008;36:1-12.
3. Mayon-White RT, Ducl G, Kereselidze T. And Tikomirov E. An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. *Journal of Hospital Infection* 1988;11:43-48.
4. Ponce-de-Leon S, The needs of developing countries and the resources required. *Journal of Hospital Infection* 1991;18:376-381.
5. Ye L, Zhenyu G, Ye L, Guoqing H, Ran C, Zhiping C. Impact of nosocomial infections surveillance on nosocomial infection rates: A systematic review. *International Journal of Surgery* 2017;42:164-169.

6. Cura C, Ozen M, Akaslan Kara A, Alkan G, Sesli Cetin E. Health care-associated infection surveillance in a tertiary neonatal intensive care unit: A prospective clinical study after moving to a new building. *American Journal of Infection Control* 2016;44:80-4.
7. Dennis G, Maki MD, Carla J. Alvarado, Carol A.H, Mary AZ. Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. *The New England Journal of Medicine* 2013; 307:25.
8. Goldmann DA, Durbin WA, Freeman J. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1981; 5:449-59.
9. Durmaz B, Durmaz R, Otlu B, Sonmez E. Nosocomial infections in a new medical center, Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:534-6.
10. Mamikoglu L, Gunseren F, Ozcelik FT. Hospital infections in Akdeniz University Hospital: 1994-1995. *Turk J Hosp Infect* 1998;2:42-5.
11. Metintas S, Akgun Y, Durmaz G, Kalyoncu C. Prevalence and characteristics of nosocomial infections in a Turkish university hospital. *Am J Infect Control* 2004;32:409-13.
12. Erdinc FS, Yetkin MA, Ataman Hatipoglu C, Yucel M, Karakoc AE, Cevik MA et al. Five-year surveillance of nosocomial infections in Ankara Training and Research Hospital. *J Hosp Infec* 2006;64:391-6.
13. Vancelik S, Ozden K, Ozkurt Z, Altoparlak U, Aktas E, Savci AB. Hospital infections in Ataturk University Medical Faculty Hospitals: results of year 2005. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2006;5:159-65.
14. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2005;302(21):2323-9.
15. Aydogdu S, Karamese M, Altoparlak U. Evaluation of the Activities of Antimicrobial Agents on Multi-drug Resistant Gram Positive Bacteria Isolated from Intensive Care Units. *SOJ Microbiol Infect Dis* 2014;2(1):1-5.
16. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from October 1986-April 1998, issued June 1998. *Am J Infect Control* 26(5):522-33.
17. Starnes MJ, Brown CV, Morales IR, Hadjizacharia P, Salim A. Evolving pathogens in the surgical intensive care unit: a 6-year experience. *J Crit Care* 2008;23(4):507-12.
18. Zeki C, Murat K, Osman A. Prevalence and antimicrobial-resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from blood culture in university hospital, Turkey. *Glob J Infect Dis Clin Res* 2015;1(1):010-013.
19. Calik Z, Acar O, Karamese M, Acar N. Analysis of intensive care units (ICUs) blood stream infections (BSI) in Kafkas University Health Research and Application Hospital. *Int J. Microbiol Adv Immunol* 2015;03(1):55-9.
20. İnan D, Saba R, Keskin S, Öğünç D, Çifçi C, Günseren F et al. Akdeniz üniversitesi hastanesi yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002;2(2):129-35.
21. Geyik FM. Dicle üniversitesi hastanesinde nazokomiyal enfeksiyonlar. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2000;4:156-9.
22. Karahocagil MK, Yaman G, Gökteş U, Sünnetçioğlu M, Çıkman A, Bilici A. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. *Van Tıp Dergisi* 2011;18(1):27-32.





# Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu Tedavisinde Kombine Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti ve Anterior Palatoplasti Sonuçlarımız

*The Results of Combined Expansion Sphincter Pharyngoplasty and Anterior Palatoplasty in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome*

İhsan Kuzucu<sup>1</sup>, Deniz Baklacı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Özel Medisun Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara; <sup>2</sup>Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** Combined expansion sphincter pharyngoplasty (ESF) and anterior palatoplasty (AP) surgery is an effective surgical method for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The aim of this study was to evaluate the efficacy of polysomnography (PSG) in patients treated with combined ESF + AP for OSAS.

**Material and Method:** Patients who underwent combined ESF + AP surgery in our hospital between 2016–2019 were identified by retrospective file scanning. Preoperative and postoperative 3rd month PSG patients were identified. Forty-seven patients with mild OSAS according to preoperative PSG data were included in the study. Age, sex, body mass index (BMI), pre- and post-operative apnea-hypopnea index (AHI), Epworth sleepiness scale scores and other PSG data were recorded.

**Results:** Preoperative AHI values were  $10.6 \pm 3.1$ ; postoperative AHI was reported as  $3.5 \pm 1.2$  ( $p < 0.001$ ). Success criteria were achieved in 41 patients (87.2%) when the criterion of success was accepted as a 50% reduction in AHI. Sleep latency and Epworth scores were also significantly decreased by surgery ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.005$ , respectively).

**Conclusion:** Combined ESF + AP is an effective surgical treatment modality in eligible patients with mild OSAS.

**Key words:** extension sphincter pharyngoplasty; anterior palatoplasty; polysomnography; obstructive sleep apnea syndrome

## ÖZET

**Amaç:** Kombine ekspansiyon sfinkter faringoplasti (ESF) ve anterior palatoplasti (AP) ameliyatı tıkayıcı uyku apnesi sendromunun (TUAS) cerrahi tedavisinde uygulanan etkili bir cerrahi yöntemdir. Çalışmamızın amacı TUAS nedeniyle kombine ESF+AP uygulanan hastalarda tedavi etkinliğinin polisomnografi (PSG) sonuçları ile değerlendirilmesidir.

**Materyal ve Metot:** Hastanemizde 2016–2019 yılları arasında kombine ESF+AP ameliyatı yapılan hastalar retrospektif dosya taraması ile belirlendi. Preoperatif ve postoperatif 3. ay PSG yapılan hastalar belirlendi. Preoperatif PSG verilerine göre hafif TUAS'ı olan 47 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), pre- ve post-operatif dönem apne-hipopne indeksi (AHI), Epworth uyukluluk ölçek skorları ve diğer PSG verileri kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların preoperatif AHI değeri  $10,6 \pm 3,1$ ; postoperatif AHI değeri  $3,5 \pm 1,2$  olarak rapor edildi ( $p < 0,001$ ). Başarı kriteri AHI'deki %50 azalma olarak kabul edildiğinde 41 hastada (%87,2) başarı elde edildi. Hastaların uyku latansı ve Epworth skoru değerlerinde de ameliyatla istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edildi (sırasıyla  $p < 0,001$ ;  $p = 0,005$ ).

**Sonuç:** Kombine ESF+AP ameliyatı hafif TUAS'ı olan uygun hastalarda etkin bir cerrahi tedavi yöntemidir.

**Anahtar kelimeler:** ekspansiyon sfinkter faringoplasti; anterior palatoplasti; polisomnografi; tıkayıcı uyku apne sendromu

## Giriş

Tıkayıcı uyku apnesi, uyku esnasında üst solunum yolunun tıkanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Üst solunum yolundaki tıkanıklık; velofarenks, dil tabanı, lateral faringeal duvarlar seviyesinde genellikle çok seviyeli olmaktadır<sup>1</sup>. Tıkayıcı uyku apnesi sendromu (TUAS) olan birçok hasta, velofarengeal düzeyde üst solunum yolunun çökmesine ve tıkanmasına katkıda bulunan hacimli, kalın lateral faringeal duvarlara sahiptir<sup>1</sup>.

**İletişim/Contact:** İhsan Kuzucu, Özel Medisun Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye • Tel: 0506 287 89 88 • E-mail: ihsankuzucu@hotmail.com • Geliş/Received: 17.12.2019 • Kabul/Accepted: 09.08.2020

**ORCID:** İhsan Kuzucu, 0000-0001-5773-4126 • Deniz Baklacı, 0000-0001-8449-4965

Tıkayıcı uyku apnesi sendromu tedavisi için en sık uygulanan cerrahi işlemlerden birisi, ilk olarak 1981'de Fujita ve arkadaşları tarafından sunulan uvulopalatofaringoplastidir. (UPPP) UPPP'nin başarısızlık oranları, cerrahi başarısızlığın olası nedenlerine bağlı olarak %30 ile %90 arasında değişmektedir<sup>2-4</sup>. Bu nedenlerle cerrahlar yeni velofarengial cerrahi teknikler aramış ve palatal rekonstrüksiyon için çeşitli cerrahi prosedürler geliştirmiştir. Örneğin: Ellis<sup>5</sup>, 1994'te lazer kullanarak palatal bölgede bir sertleşme operasyonu başlatmış ve bu teknikle horlamanın tedavisinde %66'lık bir başarı oranı elde etmiştir. 2000 yılında, bazı cerrahlar koter kullanarak bu tekniği değiştirmişler ve %77'ye varan başarı oranına ulaşan, koterle palatal sertleştirme operasyonu (CAPSO) uygulamışlardır<sup>6,7</sup>. Pang ve ark.<sup>8,9</sup> CAPSO'yu daha da değiştirerek anterior palatoplasti (AP) olarak yeniden adlandırmışlardır.

Ekspansiyon sfinkter faringoplasti (ESF) ameliyatında, lateral faringoplasti ameliyatından esinlenilmiştir<sup>10,11</sup>. Bu tekniğin prensibi palatofaringeus kasının ayrıştırılması, izole edilmesi ve lateral duvarda antero-latero-superior gerginliği oluşturmak için bu kası supero-antero-laterale döndürmektir<sup>1</sup>.

Bunlar arasından orofarinks seviyesine yönelik Pang ve arkadaşlarının tarif ettiği kombine ESF ve AP ameliyatı ile başarılı sonuçlar rapor edilmesi, bu ameliyatın günümüzde sık kullanılan TUAS cerrahileri arasında yer almasını sağlamıştır<sup>1</sup>. Biz de kliniğimizde kombine ESF ve AP ameliyatı yapılan TUAS hastalarının sonuçlarını polisomnografi (PSG) verileri ile değerlendirmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

Çalışma, yerel etik kurulundan onayı alınması sonrası retrospektif dosya taraması ile yapıldı (2019/06–27). Haziran 2016 – Haziran 2019 tarihleri arası kombine ESF ve AP ameliyatı yapılan TUAS hastaları retrospektif olarak tarandı. Bu hastalar içerisinden; 18 yaş ve üzeri, vücut kitle indeksi (VKİ) 35'in altında olan, postoperatif 3. ay ve sonrası kontrol PSG yapılan, preoperatif PSG'de apne-hipopne indeksi (AHİ) değeri 5–15 (hafif TUAS) olanlar çalışmaya dahil edildi. Altmış yaş üstü, santral apnesi bulunan, belirgin nazal obstrüksiyonu olan, kontrolsüz diyabetes mellitusu olan, kanama diyatezi öyküsü olan, serebrovasküler hastalık öyküsü veya nörolojik sekeli olan, daha önceden dil kökü veya palatal cerrahi geçiren, maksillofasial deformitesi olan, preoperatif PSG'de apne-hipopne indeksi (AHİ)

değeri 15'in üzerinde olanlar ve 5'in altında olanlar araştırmaya dahil edilmedi.

Araştırma hastalarının uyku incelemesi, kliniğimiz uyku laboratuvarında Alice PSG cihaz (Philips Respiroics, The Netherlands) ile bir gece boyunca yapıldı. Elektroensefalogram, elektrookülogram, bilateral tibialis anterior ve submental elektromiyogram, torasik ve abdominal solunum çabası, nazal hava akımı, kan oksijen satürasyonu (pulse oksimetre) ve vücut pozisyonları kaydedildi. Uyku sırasında solunumun en az 10 saniye süreyle durması, "uyku apnesi" olarak tanımlandı. Hipopne; solunum volümünde en az %50 azalma ile birlikte, oksijen satürasyonunda en az %3 oranında düşme ve göğüs duvarı hareketlerinde azalma olarak tanımlandı. Uyku boyunca görülen apne ve hipopne sayıları toplamının uyku süresine bölünmesi ile AHİ elde edildi. PSG'de elde edilen AHİ sonucuna göre hastalar; basit horlama AHİ <5, hafif TUAS  $5 \leq AHİ < 15$ , orta TUAS  $15 \leq AHİ < 30$  ve ağır TUAS  $AHİ \geq 30$  olarak sınıflandırıldı.

Kombine ESF ve AP ameliyatına genel anestezi altında hastanın supin pozisyonuna alınması ile başlandı. Boyle-Davis ağız açacağı kullanılarak oral kavite açıklığı sağlandı, endotrakeal tüp ağız açacağı sayesinde anteriora ekarte edildi. Bilateral tonsillektomi ameliyatı yapıldı. Ardından palatofaringeus kası tanındı, inferior ucuna horizontal kesi yapıldı, posterior superior faringeal konstriktör kas üzerinden tonsil üst kutbu hizasına kadar palatofaringeus kası diseke edilerek serbest ucu 3/0 vicryl sütürle sekiz şeklinde sütüre edildi. Yumuşak damak kasları içinden tünel hazırlanarak palatofaringeus kası antero-supero-laterale doğru tünel içinden geçirilerek fikse edildi.

Ardından uvulanın uzunluğuna göre uvulektomi yapıldı, uvulanın anterior yüzeyindeki mukozası çıkarıldı, yumuşak damakta uvulanın yansıması şeklinde yaklaşık 50 x 10 mm'lik diktörtgen bir mukoza çıkarıldı, uvula yumuşak damak üzerine 4/0 yuvarlak iğneli vikril ile sütüre edildi<sup>12,13</sup>.

Hastalara uygulanan kombine ESF ve AP ameliyatı sonucu etkinliğini değerlendirmek için cerrahi sonrası başarı Sher kriterine göre (AHİ <20 ve AHİ'de %50 azalma) belirlendi<sup>9</sup>.

İstatiksel analiz, Windows için Statistical Package for Social Science version 22.0 (IBM Corp. ; Armonk, NY, ABD) paket programı ile yapıldı. Çalışma grubunun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında parametrik veriler için 'Student' s

t, parametrik olmayan veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı ve "p" değerinin 0,05 den küçük olması anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Yapılan dosya taramasında kombine ESF ve AP ameliyatı yapılan 63 hasta içerisinde çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 47 hasta tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $42,9 \pm 9,5$  yıldır. 12 kadın ve 35 erkekten oluşan toplam 47 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların preoperatif VKİ değeri  $27,1 \pm 1,4$  iken, postoperatif 3. ay kontrollerinde VKİ  $27,4 \pm 1,6$  olarak bulundu. Preoperatif VKİ ile postoperatif VKİ karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p=0,063$ ). Hastaların preoperatif AHİ değeri  $10,6 \pm 3,1$ ; postoperatif AHİ değeri  $3,5 \pm 1,2$  olarak bulundu. Postoperatif AHİ değeri preoperatif değerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Başarı kriteri AHİ'deki %50 azalma olarak kabul edildiğinde 41 hastada (%87,2) başarı elde edildi.

Diğer PSG verilerine bakıldığında uyku latansı preoperatif  $20,1 \pm 15,1$  dakika (dk); postoperatif  $11,7 \pm 6,9$  dk olarak rapor bulundu, uyku latansında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Preoperatif en düşük oksijen saturasyonu %87,8 $\pm$ 5,1; postoperatif %87,7 $\pm$ 6,6 olarak bulundu, preoperatif ve postoperatif dönemler arasında en düşük oksijen saturasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,843$ ).

Preoperatif uyku etkinlik değeri yüzde  $82,4 \pm 13,2$  iken, operasyon sonrası uyku etkinliği yüzde  $83,9 \pm 11,9$  olarak bulundu. Cerrahi öncesi ve sonrası

uyku etkinliği arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,510$ ). Çalışma hasta grubumuzda yapılan Epworth skoru değerleri; preoperatif  $7,1 \pm 3,6$  iken postoperatif  $5,2 \pm 3,4$ 'a düştüğü görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,005$ ) (Tablo 1).

Postoperatif dönemde üç hastada hafif velofarengeal yetmezlik, iki hastada boğazda takılma hissi gelişti, fakat bu hastaların hepsinin şikayetleri en geç 4 hafta içinde geriledi. Bir hastada postoperatif 10. günde yumuşak damak flebinde lokal enfeksiyon ve buna bağlı yumuşak damak sütürlerinde kısmi açılma meydana geldi. Hasta hospitalize edilerek sistemik antibiyotik tedavisi başlandı. İzlemlerde kısmi açılmanın sekunder iyileşme ile düzeldiği gözlemlendi ve ek bir müdahale yapılmadı. İki hasta ilk iki hafta içerisinde postoperatif kanama nedeni ile başvurdu. Bir hasta serviste takip edilerek diğer hasta ise reopere edilerek kanama kontrolü sağlandı. Dört hastada postoperatif ilk birkaç gün boğaz ağrısı nedeniyle intravenöz analjezik ihtiyacı oldu (Tablo 2). Hiçbir hastada perioperatif dönemde kardiyak, respiratuvar, nörolojik veya yoğun bakım ihtiyacı gerektirecek komplikasyon gelişmedi.

## Tartışma

Yapmış olduğumuz çalışmada, kombine ESF ve AP ameliyatı sonrası hastaların PSG verilerinde AHİ ve Epworth skoru değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme gözlemlendi.

Ekspansiyon sfinkter faringoplasti ameliyatı, lateral faringoplasti ameliyatından esinlenilmiş ve değiştirilmiştir<sup>1,10,11</sup>. Bu tekniğin prensibi, palatofaringeus kasını diseke edip bu kası süperior ve anterolaterale doğru asmaktır.

**Tablo 1.** Preoperatif ve postoperatif VKİ ve PSG verilerinin karşılaştırılması

	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası	p
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 $\pm$ 1,6	27,1 $\pm$ 1,4	0,063
AHİ	10,6 $\pm$ 3,1	3,5 $\pm$ 1,2	<0,001
Epworth Skoru	7,1 $\pm$ 3,6	5,2 $\pm$ 3,4	0,005
Uyku Latansı (dk)	20,1 $\pm$ 15,1	11,7 $\pm$ 6,9	<0,001
Min O <sub>2</sub> (%)	87,8 $\pm$ 5,1	87,7 $\pm$ 6,6	0,843
Uyku Etkinliği (%)	82,4 $\pm$ 13,2	83,9 $\pm$ 11,9	0,510

VKİ: vücut kitle indeksi; PSG: polisomnografi; AHİ: apne-hipopne indeksi (olay/saat); dk: dakika; min O<sub>2</sub>: minimum oksijen saturasyonu; p<0,05

**Tablo 2.** Postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar

	n*	%
Velofarengeal yetmezlik	3	6,3
Boğazda takılma hissi	2	4,2
Enfeksiyon	1	2,1
Sütür açılması	1	2,1
Kanama.	2	4,2
Boğaz ağrısı	4	8,5

\*47 kişi içerisinde

Literatür taramasında TUAS cerrahisi sonuçlarına baktığımızda CAPSO operasyonu yapılan hastaların bir yıl takibi sonrasında hastaların horlamasında azalma %77 olarak rapor edilmiştir<sup>7</sup>. Yine bu ameliyatın modifikasyonu ile (yumuşak damağın mukozasının soyulması ile lazer yardımcı uvulopalatoplasti) yapılan ameliyatlarda, hafif TUAS'ı olan 417 hastanın bir yıl takibi sonrasında hastaların %95'inde şikayetlerin azaldığı rapor edilmiştir<sup>14</sup>. Pang ve ark.8 AHİ'nin %50 azalmasını başarı kabul etmişler ve randomize kontrollü çalışmalarında uvulopalatoplasti ameliyatı uygulanan hastalarda %82,6 başarı elde etmişlerdir.

Carrasco ve ark.<sup>15</sup> 53 ağır TUAS hastasında yaptığı çalışmada ESF ameliyatının geleneksel TUAS cerrahi sonuçlarına göre daha iyi olduğunu rapor etmişler ve bu çalışmada ameliyat öncesi AHİ  $41,9 \pm 24,3$  iken; ameliyat sonrası AHİ  $6,5 \pm 5,2$  olarak rapor etmişlerdir. Yazarlar AHİ değerindeki düşmenin %50'den fazla olmasını başarı kabul etmişlerdir ve bu kriterlere göre %90 başarı oranı rapor etmişlerdir. Apne-hipopne indeksi değerinde %50 azalmanın başarı olarak kabul edildiği bir başka çalışmada, 77 hastaya AP ameliyatı yapılmış ve hastalar üç yıl takip edilmiştir. Bu çalışmada ameliyat öncesi AHI değeri  $25,3 \pm 12,6$  iken ameliyat sonrası AHI değeri  $11,0 \pm 9,9$ 'a düşmüştür ve başarı oranı %71,8 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların preoperatif horlama VAS skoru 8,4 iken, postoperatif 2,5 olarak bulunmuştur<sup>9</sup>. Anterior palatoplasti ameliyatının etkinliğinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında bu etkinlik TUAS tedavisinde %60,6 olarak bulunmuş, AP'nin, orta derecede etkili bir cerrahi yöntem olduğu rapor edilmiştir<sup>2</sup>.

Kombine ESF ve AP tekniği kullanılan 73 hastalık bir çalışmada hastalar altı ay takip edilmiş, takip sonrası AHİ değeri preoperatif 26,2 iken; postoperatif 12,6 bulunmuştur. Bu çalışmada hafif, orta ve ağır TUAS hastalarının hepsi çalışmaya dahil edilmiştir<sup>1</sup>. Bizim çalışmamızda da sadece kombine ESF ve AP yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir fakat diğer çalışmadan farklı olarak sadece hafif TUAS'ı olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda preoperatif AHİ değerinin  $10,6 \pm 3,1$ 'den postoperatif  $3,5 \pm 1,2$ 'ye düştüğünü tespit edilmiştir.

Çalışmamız bazı kısıtlılıklara sahiptir. Çalışmamızın kısıtlı olmasının sebebi, hasta sayısının azlığı ve ameliyat sonrası takip süresinin kısa olmasıdır.

Tıkayıcı uyku apnesi sendromu cerrahisi her geçen gün yeni tekniklerle veya mevcut tekniklerin modifikasyonları ile gelişme göstermektedir. Çalışmamızda son yıllarda uygulanan kombine ESF ve AP ameliyatı sonuçlarımızı değerlendirdik. Yaptığımız çalışmada kombine ESF ve AP ameliyatının hafif TUAS hastalarında literatürle uyumlu şekilde yüksek başarı oranına sahip olduğunu tespit ettik. Bu nedenle kombine ESF ve AP ameliyatının uygun hastalarda etkili bir cerrahi sonuç verdiğini düşünmekteyiz.

### Etik Onay

Bu araştırma için, Aksaray Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 2019/06-27 karar numarası ile Etik Kurul Onayı alınmıştır.

### Kaynaklar

1. Pang KP, Piccin O, Pang EB, Pang KA, Chan YH, Rotenberg BW. Combined Expansion Pharyngoplasty and Anterior Palatoplasty for the Treatment of OSA. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;68(4):528-33.
2. Binar M, Karakoc O. Anterior Palatoplasty for Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(3):443-9.
2. Woodson BT, Robinson S, Lim HJ. Transpalatal advancement pharyngoplasty outcomes compared with uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:211-7.
3. Zhang P, Ye J, Pan C, Sun N, Kang D. The role of obstruction length and height in predicting outcome of velopharyngeal surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153:144-9.
4. Ellis PD. Laser palatoplasty for snoring due to palatal flutter: a further report. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994;19:350-1.
5. Wassmuth Z, Mair E, Loube D, Leonard D. Cautery-assisted palatal stiffening operation for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:55-60.
6. Mair EA, Day RH. Cautery-assisted palatal stiffening operation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:547-56.
7. Pang KP, Terris DJ. Modified cautery-assisted palatal stiffening operation: new method for treating snoring and mild obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:823-6.
8. Pang KP, Tan R, Puraviappan P, Terris DJ. Anterior palatoplasty for the treatment of OSA: three-year results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141:253-6.
9. Orticochea M. Construction of a dynamic muscle sphincter in cleft palates. *Plast Reconstr Surg* 1998;41:323-7.
10. Cahali MB. Lateral Pharyngoplasty: a new treatment for OSAHS. *Laryngoscope* 2003;113:1961-8.

11. Suslu AE, Pamuk G, Pamuk AE, Ozer S, Jafarov S, Onerci TM. Effects of expansion sphincter pharyngoplasty on the apnea-hypopnea index and heart rate variability. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:2650-7
12. Pang KP, Pang EB, Pang KA, Rotenberg B. Anterior palatoplasty in the treatment of obstructive sleep apnoea - a systemic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38:1-6.
13. Kamami YV. Outpatient treatment of sleep apnea syndrome with CO<sub>2</sub> laser, LAUP: laser-assisted UPPP results on 46 patients. *J Clin Laser Med Surg*. 1994;12:215-9.
14. Carrasco-Llatas M, Marcano-Acuña M, Zepa-Zerpa V, Dalmau-Galofre J. Surgical results of different palate techniques to treat oropharyngeal collapse. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:2535-40.



# Sıçanlarda Çölyak Hastalığı Oluşturma Potansiyeline Sahip Gliadin Maruziyetinde *Ferula pseudalliacea* Rech. f. Bitkisinin Sitoprotektif Etkileri

*Cytoprotective Effects of Ferula pseudalliacea* Rech. f. Herb Against Gliadin Exposure That Can Cause Celiac Disease

Hüseyin Güdücüoğlu<sup>1</sup>, Gökhan Oto<sup>2</sup>, İrfan Bayram<sup>3</sup>, Ahmet Cumhuri Dülger<sup>4</sup>, Mehmet Fırat<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van; <sup>4</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Giresun; <sup>5</sup>Biyoloji Anabilim Dalı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Van, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** Celiac disease is a proximal small intestine disease that develops as a permanent intolerance in genetically susceptible people, primarily against gluten in wheat and other gluten-like grain proteins in cereals such as barley, rye, oats. In this study; in the experimentally generated celiac model in rats, cytoprotective effects of the water extracts of the aboveground parts of *Ferula pseudalliacea* Rech (FP) herb were examined.

**Material and Method:** Since no previous research on the FP herb has been identified, acute toxicity tests were performed first in mice and 3 treater doses were determined by probit analysis. Then, 9 groups (n=8) were formed in Wistar albino rats. On the 17th day, the study was terminated. After taken blood and tissue samples from rats, therapeutic effectiveness was evaluated by histopathological (proximal jejunum samples) and immunological and biochemical methods.

**Results:** According to the results of T-TG (Tissue Transglutaminase) IgA and IL (Interleukin)-15 ELISA, there was no statistically significant result between the groups in both parameters. AST (Aspartat Aminotransferaz Testi), protein, albüminde yüksek, glukozda düşük, ürede benzer; kreatinin submandibüler venden yapılan çalışmalara göre düşük, retroorbital yöntemle göre benzer olduğu saptanmıştır. Ayrıca Alk/P'ın (Alkaline phosphatase) yüksek, total bilirubin düşük, ürik asitin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Histopatolojik sonuçlara göre; dokuz grubun tamamı normal olarak değerlendirilmiştir.

**Conclusion:** Since mucosal damage could not be performed (IL-15 and T-TG IgA level low), inflammation did not occur. Liver damage occurred due to high Alk/P, AST. Creatine kinase level and bilirubin levels were normal indicating no muscle breakdown and normal bile ducts. Normal protein levels and normal urea levels indicate that bowel and kidney function were normal.

**Key words:** celiac; ferula pseudalliacea; hegedan; acute toxicity; gliadin; rat

## ÖZET

**Amaç:** Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır. Bu çalışmada; sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan çölyak modelinde *Ferula pseudalliacea* Rech (FP) bitkisinin toprak üstü bölümlerinin su ekstraktlarının sitoprotektif etkileri incelenmiştir.

**Materyal ve Metot:** FP bitkisi üzerinde daha önce yapılan bir araştırma tespit edilemediği için öncelikle farelerde akut toksisite testleri yapılmıştır ve probit analizi ile tedavi edici 3 doz belirlenmiştir. Daha sonra Wistar albino cinsi sıçanlarda 9 grup (n=8) oluşturulmuştur. Akabinde 17. gün çalışma sonlandırılmıştır. Sıçanlardan kan ve doku numuneleri alındıktan sonra, histopatolojik (proksimal jejunum örnekleri) ve immünolojik ve biyokimyasal yöntemler ile terapötik etkinlik değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** T-TG (Tissue Transglutaminase) IgA ve IL (Interleukin)-15 ELISA sonuçlarına göre her iki parametrede de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. AST (Aspartat Aminotransferaz Testi), protein, albüminde yüksek, glukozda düşük, ürede benzer; kreatinin submandibüler venden yapılan çalışmalara göre düşük, retroorbital yöntemle göre benzer olduğu saptanmıştır. Ayrıca Alk/P'ın (Alkaline phosphatase) yüksek, total bilirubin düşük, ürik asitin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Histopatolojik sonuçlara göre; dokuz grubun tamamı normal olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Mukoza harabiyeti yapılamadığından (IL-15 ve T-TG IgA seviyesi düşük) inflamasyon oluşmamıştır. Alk/P, AST yüksekliğine bağlı karaciğer harabiyeti oluşmuştur. Kreatin kinaz seviyesi ve bilirubin seviyeleri normaldir buda kas yıkımının olmadığını ve safra kanallarının normal olduğunu gösterir. Normal protein seviyeleri ve normal üre seviyesi bağırsak ve böbrek fonksiyonunun normal olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Çölyak; ferula pseudalliacea; hegedan; akut toksisite; gliadin; rat

**İletişim/Contact:** Hüseyin Güdücüoğlu, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye • Tel: 0532 665 84 91 • E-mail: hguducu@hotmail.com • Geliş/Received: 25.12.2019 • Kabul/Accepted: 17.07.2020

**ORCID:** Hüseyin Güdücüoğlu, 0000-0003-1101-9017 • Gökhan Oto, 0000-0001-7310-7800 • İrfan Bayram, 0000-0003-3093-4923 • Ahmet Cumhuri Dülger, 0000-0002-9328-5185 • Mehmet Fırat, 0000-0001-5814-614X

## Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH) (Gluten enteropatisi) genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır. Glutene duyarlı enteropati (gluten sensitif enteropati; GSE), çölyak “sprue” (nontropical sprue) olarak da adlandırılmakta ve otoimmün mekanizmalar ile gelişmektedir<sup>1</sup>.

Çölyak hastalığı ince barsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofi bulguları ile tanı almaktadır<sup>2</sup>. Ancak ince barsak biyopsisi yapılmadan önce tanıda ilk basamak olan anti gliadin antikor (AGA), anti-doku transglutaminaz antikor (anti-dTG) ve/veya anti-endomisyum antikorları (EMA) saptanmaktadır. Tanı sonrasında sıkı glutensiz diyet ile bu antikor düzeylerinin düşmesi veya tamamen kaybolması hastalığın takibi açısından önemlidir<sup>3,4</sup>.

Tarama çalışmaları ile ÇH sıklığı tüm dünyada giderek artan bir eğri çizmektedir. Avrupa kökenli toplumlarda 1/85–1/300 (ortalama 1/100) arasında bildirilirken ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda çocuklarda %1 civarında, erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde %0,8–1,3 arasında değişmektedir<sup>5</sup>.

Tanı serolojik antikorların pozitif olduğunun gösterilmesi sonrasında endoskopik ince barsak biyopsisinin yapılması ve tipik histopatolojik özelliklerin gösterilmesi ile konulmaktadır. Bu özellikler intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve “düz mukoza” olarak tanımlanan total villus atrofidir. Tedavi, ömür boyu sürecek glutensiz diyettir. Bu tedaviye sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Henüz alternatif tedavi yoktur. Sadece en az toksik prolamın içeren yulafın hastalarda diyete sokulması konusunda çalışmalar olmakla birlikte henüz kesin bir fikir birliği yoktur<sup>1,3</sup>.

Çölyak hastalığının patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden IL-15’in bloke edilmesi veya inhibitör bir sitokin olan IL-10 ile tedaviler de deneysel olarak geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak sonuçlar henüz kesin değildir ve yan etkileri nedeniyle glutensiz diyete alternatif olarak gösterilememektedirler<sup>6</sup>.

Apiacea familyasının tedavi edici potansiyele sahip birçok türü bulunmaktadır. Örneğin *Ferula gumosa*’nın antibakteriyel etkinliği bulunmaktadır<sup>7</sup>. *Ferula pseudalliacea* Rech. f. (FP) bitkisi Apiacea familyasından olup baharat olarak kullanılmaktadır<sup>8</sup>.

Bu çalışmada sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmaya çalışılan çölyak modelinde halk arasında özellikle Hakkari/Türkiye yöresinde çölyak hastalığının tedavisinde kullanılan ve faydalı olduğu belirtilen FP bitkisinin toprak üstü bölümlerinin su ekstraktlarının sitoprotektif, biyokimyasal ve immünolojik etkileri incelenecektir.

## Materyal ve Metod

Bu çalışmanın hayvan materyalini 116 adet Swiss albino fare ve yedi günlük 72 adet erkek Wistar albino ratlar oluşturmaktadır. Ratlara ve farelere günlük ışık ritmi altında standart pelet yem ve şehir şebeke suyu uygulandı. Gliadin [(G-3375; Sigma, USA)] çalışmada çölyak modeli oluşturmak için kullanılacak olan kimyasal materyali oluşturmaktadır (beden ağırlığına göre 1,5 mg/g). Bitki materyalini oluşturan FP (Yöresel adı: Hegedan yada Hingedan) Hakkari yöresinden toplanmış olup, Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü, sistematik laboratuvarında teşhis lupu yardımı ile adlandırılması yapıldı. Gölgede kurutulan bitki materyali; 0,5 mm’lik elekten geçirilerek öğütüldü ve uygun laboratuvar koşullarında çalışma için hazır halde bekletildi.

Akut toksisite testi FP bitkisi üzerinde daha önce yapılan bir araştırma tespit edilemediği için öncelikle bu bitkinin tedavi edici dozlarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla öncelikle 6 farklı fare grubuna (n=8) FP’nin su ekstraktlarının 10 mg/kg, 100 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg, 2000 mg/kg, 3000 mg/kg dozları uygulanarak ön değerlendirme ile tüm fareleri öldüren en düşük doz belirlendi. Daha sonra yeni oluşturulacak olan 8 grup farede (n=8) tüm fareleri öldüren en düşük dozdan itibaren belirli aralıklarda doz azaltılarak bitki ekstraktı uygulandı ve tüm gruplarda 72 saatlik gözlem yapılarak 24, 48 ve 72. saatlerde ölen fare oranlarına göre probit analizi yapıldı ve böylece LD50 dozu belirlendi. Daha sonra fareleri öldürmeyen ve terapötik doz aralığında olan üç uygun doz belirlenerek bu dozlar çalışma gruplarına uygulandı.

### Deneysel Çölyak Modeli Oluşturma ve Tedavi Grupları<sup>9</sup>

Bu çalışmada Wistar albino cinsi sıçanlarda dokuz grup (n=8) oluşturuldu.

1. Grup: Kontrol grubunu oluşturdu ve standart bakım koşulları uygulandı.
2. Grup: Gliadin çözücüsü %1’lik 0,02 M asetik asit intragastrik yol ile yeni doğan ratların doğumlarının 7, 10, 13 ve 16. günlerinde uygulandı.

3. Grup: Gliadin (1,5 mg/g) %1'luk 0,02 M asetik asit solüsyonunda çözülerek, intragastrik yol ile yeni doğan ratların doğumlarının 7, 10, 13 ve 16. günlerinde uygulandı.
4. Grup: FP bitkisinin fare test sonuçlarına göre belirlenen terapötik 1. dozu yeni doğan ratların doğumlarının 7, 10, 13 ve 16. günlerinde intragastrik yol ile uygulandı.
5. Grup: FP bitkisinin fare test sonuçlarına göre belirlenen terapötik 2. dozu yeni doğan ratların doğumlarının 7, 10, 13 ve 16. günlerinde intragastrik yol ile uygulandı.
6. Grup: FP bitkisinin fare test sonuçlarına göre belirlenen terapötik 3. dozu yeni doğan ratların doğumlarının 7, 10, 13 ve 16. günlerinde intragastrik yol ile uygulandı.
7. Grup: Gliadin (1,5 mg/g) yeni doğan ratların doğumlarının 7, 10, 13 ve 16. günlerinde uygulandı daha sonra FP'nin 1. terapötik dozu gliadin uygulamalarından 4 saat sonra uygulandı.
8. Grup: Gliadin (1,5 mg/g) yeni doğan ratların doğumlarının 7, 10, 13 ve 16. günlerinde uygulandı daha sonra FP'nin bitkisinin 2. terapötik dozu gliadin uygulamalarından 4 saat sonra uygulandı.
9. Grup: Gliadin (1,5 mg/g) yeni doğan ratların doğumlarının 7, 10, 13 ve 16. günlerinde uygulandı daha sonra FP'nin bitkisinin 3. terapötik dozu gliadin uygulamalarından 4, 17. gün sonrasında çalışma sonlandırıldı ve sıçanlardan kan ve doku numuneleri alındı, histopatolojik ve biyokimyasal yöntemler ile terapötik etkinlik değerlendirildi.

#### Histopatolojik Analizler

Proksimal jejunum örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Hematoksilen-Eosin ile boyanarak mikroskop altında değerlendirildi.

#### Biyokimyasal ve Mikrobiyolojik Testler

T-TG IgA ELISA kit (Mouse tissue transglutaminase ELISA Kit) (Mybiosource, USA) ve anti-IL-15 antibody, (Rabbit anti-Mouse IL-15 Polyclonal Antibody, Mybiosource USA) düzeyi ELISA yöntemiyle serumda belirlendi. Bunun yanında biyokimyasal parametreler aspartat transaminaz (AST), alkalin fosfataz (Alk/P),

albumin, protein, ürik asit, glukoz, kreatinin, total bilirubin, kan üre (BUN) (Architect C116200, USA) Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı tarafından hizmet alımı şeklinde yapıldı.

#### İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özellikler için Tanımlayıcı İstatistikler; Medyan, Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edildi. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alındı ve hesaplamalar için SPSS (ver: 21) istatistik paket programı kullanıldı.

Bu çalışmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 27,102016 tarih ve 2016/10 karar numarasıyla onay alınmıştır.

#### Bulgular

Tablo 1'e göre T-TG (Tissue Transglutaminase) IgA (TG. A) ve IL (Interleukin)-15 ELISA sonuçlarına göre her iki parametrede de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

**Tablo 1.** T-TG IgA ve IL-15'in gruplar arasında istatistiksel karşılaştırılması

	Grup	Median	Mean	St. Dev	Min.	Max.	p
T-TG, IgA	1	0,020	0,021	0,003	0,018	0,025	0,349
	2	0,016	0,017	0,005	0,010	0,025	
	3	0,019	0,055	0,074	0,010	0,210	
	4	0,031	0,058	0,062	0,014	0,180	
	5	0,026	0,062	0,071	0,010	0,190	
	6	0,024	0,037	0,038	0,013	0,130	
	7	0,023	0,053	0,064	0,010	0,180	
	8	0,019	0,019	0,009	0,010	0,038	
	9	0,020	0,022	0,009	0,013	0,038	
IL-15	1	0,530	0,370	0,261	0,054	0,620	0,554
	2	0,059	0,194	0,251	0,051	0,610	
	3	0,061	0,061	0,007	0,051	0,074	
	4	0,056	0,051	0,020	0,006	0,068	
	5	0,060	0,149	0,251	0,054	0,770	
	6	0,068	0,061	0,014	0,033	0,075	
	7	0,062	0,141	0,246	0,035	0,750	
	8	0,065	0,189	0,237	0,053	0,620	
	9	0,067	0,193	0,243	0,055	0,620	



Biyokimyasal değerlerin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılmasına göre (Tablo 2) [(*\*Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark istatistik olarak*

anlamlıdır ( $p < 0,05$ )]; yaptığımız çalışmada ratlar için elde ettiğimiz klinik biyokimyasal parametreler, Mazzaccara ve ark.'nın yaptıkları çalışmadan<sup>10</sup> alınmış

**Tablo 2.** *Biyokimyasal değerlerin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılması*

Grup	Median	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	*p	Grup	Median	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.	*p		
AlbG	1	20,0	21,5	3,9	18,0	27,0	0,385	GluC	1	147,5	161,8 <sup>ab</sup>	51,2	126,0	284,0	0,018
	2	25,0	24,9	,8	24,0	26,0			2	130,0	131,6 <sup>b</sup>	17,2	108,0	167,0	
	3	25,0	24,9	1,6	21,0	26,0			3	132,5	131,8 <sup>b</sup>	4,8	122,0	137,0	
	4	24,5	24,5	1,7	21,0	26,0			4	147,5	147,8 <sup>ab</sup>	13,3	135,0	174,0	
	5	25,0	25,6	1,5	24,0	28,0			5	152,0	170,3 <sup>a</sup>	48,6	135,0	273,0	
	6	25,0	25,6	2,7	23,0	30,0			6	159,0	171,1 <sup>a</sup>	44,6	125,0	242,0	
	7	26,0	25,9	2,4	22,0	29,0			7	140,0	148,8 <sup>ab</sup>	22,3	128,0	190,0	
	8	22,5	24,5	4,5	20,0	33,0			8	128,5	132,4 <sup>b</sup>	20,4	109,0	164,0	
	9	24,5	24,8	1,6	23,0	27,0			9	157,0	156,0 <sup>ab</sup>	26,3	107,0	192,0	
Alk/P	1	405,0	513,3 <sup>bc</sup>	231,0	343,0	901,0	0,006	TP	1	42,5	48,0 <sup>b</sup>	11,6	36,0	66,0	0,018
	2	605,5	611,8 <sup>abc</sup>	290,3	292,0	1121,0			2	48,0	49,6 <sup>b</sup>	3,8	46,0	55,0	
	3	352,0	516,9 <sup>bc</sup>	248,4	338,0	970,0			3	49,0	48,6 <sup>b</sup>	2,0	46,0	52,0	
	4	299,0	452,6 <sup>c</sup>	226,2	253,0	733,0			4	52,5	54,0 <sup>b</sup>	8,6	43,0	72,0	
	5	800,0	823,0 <sup>a</sup>	98,0	729,0	1035,0			5	47,0	48,3 <sup>b</sup>	3,7	44,0	54,0	
	6	746,0	753,1 <sup>ab</sup>	100,5	578,0	881,0			6	50,0	50,3 <sup>b</sup>	5,6	43,0	59,0	
	7	704,0	688,9 <sup>abc</sup>	155,1	392,0	927,0			7	49,5	50,0 <sup>b</sup>	5,8	43,0	60,0	
	8	359,0	435,2 <sup>c</sup>	215,9	266,0	806,0			8	61,5	67,0 <sup>a</sup>	17,3	49,0	102,0	
	9	707,5	762,1 <sup>ab</sup>	306,7	371,0	1450,0			9	46,0	47,1 <sup>b</sup>	3,9	44,0	55,0	
AST	1	126,5	135,0	34,5	96,0	211,0	0,152	UA	1	1,0	1,1 <sup>bc</sup>	0,4	1,0	2,1	0,001
	2	118,5	120,1	11,1	103,0	135,0			2	1,1	1,2 <sup>bc</sup>	0,4	1,0	2,2	
	3	121,5	125,4	23,5	81,0	161,0			3	1,5	1,7 <sup>b</sup>	0,7	1,0	2,7	
	4	127,5	128,0	24,2	81,0	166,0			4	1,3	1,4 <sup>bc</sup>	0,5	1,0	2,4	
	5	139,0	150,0	33,6	115,0	215,0			5	1,9	2,2 <sup>a</sup>	0,8	1,6	4,2	
	6	124,0	124,0	22,7	89,0	164,0			6	1,4	1,6 <sup>bc</sup>	0,5	1,0	2,3	
	7	131,5	131,0	26,7	98,0	167,0			7	1,3	1,4 <sup>bc</sup>	0,4	1,0	2,2	
	8	94,0	102,9	23,9	76,0	136,0			8	1,0	1,0 <sup>c</sup>	0,0	1,0	1,1	
	9	129,5	137,3	21,4	113,0	163,0			9	1,3	1,4 <sup>bc</sup>	0,4	1,0	2,1	
BiliT	1	0,36	0,36 <sup>a</sup>	0,03	0,31	0,41	0,001	Urea	1	78,5	69,9 <sup>a</sup>	18,6	44,0	89,0	0,001
	2	0,30	0,30 <sup>cde</sup>	0,02	0,26	0,32			2	46,0	44,0 <sup>b</sup>	7,2	30,0	54,0	
	3	0,29	0,29 <sup>e</sup>	0,03	0,25	0,33			3	46,5	46,4 <sup>b</sup>	3,8	38,0	51,0	
	4	0,32	0,32 <sup>abc</sup>	0,03	0,28	0,38			4	40,0	40,6 <sup>b</sup>	4,6	35,0	49,0	
	5	0,32	0,33 <sup>ed</sup>	0,03	0,30	0,39			5	42,0	42,6 <sup>b</sup>	3,4	38,0	48,0	
	6	0,29	0,28 <sup>e</sup>	0,02	0,25	0,31			6	32,0	32,0 <sup>b</sup>	4,3	25,0	38,0	
	7	0,33	0,32 <sup>bc</sup>	0,03	0,29	0,35			7	45,0	44,6 <sup>b</sup>	5,0	39,0	53,0	
	8	0,32	0,32 <sup>bc</sup>	0,04	0,28	0,38			8	45,5	48,4 <sup>b</sup>	6,8	41,0	62,0	
	9	0,30	0,29 <sup>de</sup>	0,02	0,26	0,32			9	46,0	47,1 <sup>b</sup>	6,8	39,0	59,0	
CreaC	1	0,39	0,39 <sup>a</sup>	0,03	0,33	0,43	0,018								
	2	0,36	0,35 <sup>bc</sup>	0,02	0,31	0,38									
	3	0,36	0,36 <sup>abc</sup>	0,02	0,32	0,39									
	4	0,34	0,33 <sup>c</sup>	0,02	0,31	0,35									
	5	0,37	0,37 <sup>ab</sup>	0,03	0,34	0,41									
	6	0,38	0,38 <sup>ab</sup>	0,04	0,30	0,44									
	7	0,37	0,36 <sup>abc</sup>	0,03	0,30	0,39									
	8	0,34	0,33 <sup>c</sup>	0,04	0,27	0,39									
	9	0,36	0,35 <sup>abc</sup>	0,02	0,32	0,39									

\*Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark istatistik olarak anlamlıdır ( $p < 0,05$ ).

AlbG; Albumin globulin, Alk/P; Alkalen fosfat, AST; Aspartat Aminotransferaz, BiliT; Total bilirubin, CreaC; Kreatin kinaz, GluC; Glukoz, TP; Total protein, UA; Ürik asit, Urea; Üre

Tablo 3'teki<sup>10</sup> normal değerler ile karşılaştırılmıştır. Buna göre elde ettiğimiz sonuçlar, Mazzaccara ve ark.'nın elde ettiği sonuçlara göre (Tablo 3)<sup>10</sup>; AST, protein, albumin sonuçlarımızın bu çalışma (Tablo 3) verilerine göre yüksek, yine çalışmamızda elde edilen glukozun adı geçen çalışma sonuçlarından düşük, ürede ise benzer olduğu, kreatinin değerimizin yine aynı çalışmaya göre araştırmacıların submandibüler venden elde ettikleri değerden düşük, retroorbital yöntemle göre yaptıkları çalışmaya göre araştırma sonucumuzun benzer olduğu saptanmıştır. Ayrıca Alk/P'un bizim çalışmamızda yüksek, total bilirubin düşük, ürik asitinde aynı araştırmaya göre yüksek olduğu tespit edilmiştir.

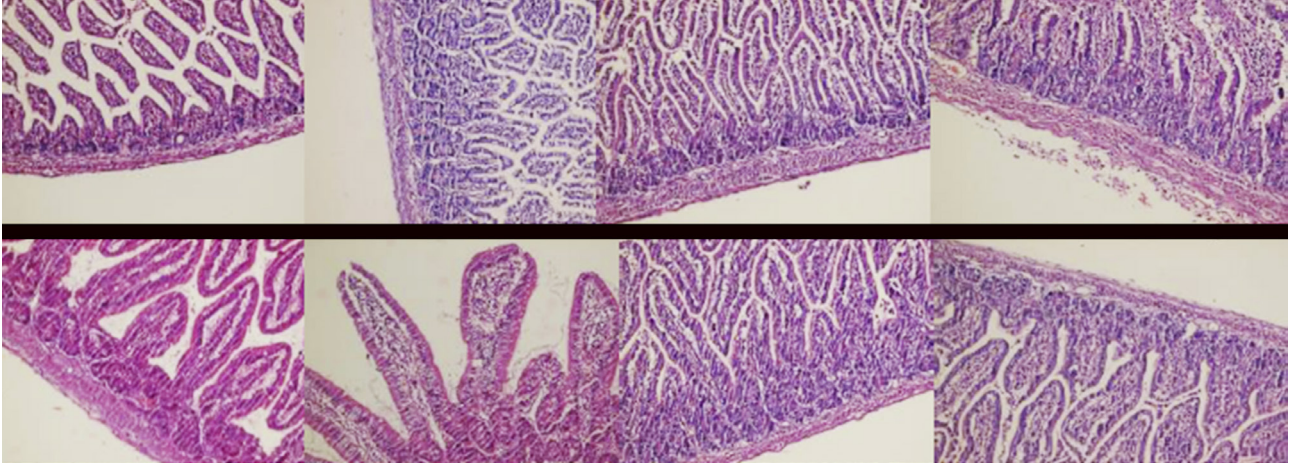
### Histopatolojik Bulgular

Ratlarda deneysel olarak oluşturulmak istenen Çölyak hastalığına ait histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre; her grupta ortalama altı adet Wistar albino sıçan bulunan dokuz gruba ait dokular değişik zaman aralıklarında patoloji laboratuvarına teslim edildi.

Bu sıçanlardan ince barsak dokuları rezeke edildi. Duodenum, jejunum ve ileum'dan barsak duvarını tam kat içerecek şekilde ikişer tane örnek alındı. Bu örnekler 6–12 saat %10'luk tamponlu formalinde fikse edildikten sonra, doku takip cihazında takibe alındı, takip sonrası parafin bloklar haline getirilen dokulardan 4

**Tablo 3.** Farede klinik biyokimyasal parametreler<sup>10</sup>

Analyte	Mouse Strain						Inter strain differences <sup>a</sup>
	C57BL/6J		129SV/EV		C3H/HeJ		
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	
AST U/L	75	91 <sup>b</sup>	98	104	116	121	C57BL/6J p<0.001
	55–91	51–122	71–201	69–194	67–160	80–172	
ALT U/L	61	55	64	63	67	80	
GLU mmol/L	7.4 <sup>b</sup>	7.1	6.7	6.6	7.5 <sup>b</sup>	6.6	129SV/EV p<0.05
	5.6–9.1	5.2–12.2	4.1–9.9	4.7–8.4	6.3–8.6	5.6–8.3	
TP g/L	63	66	61	57	62	53	
	47–72	45–83	43–65	48–68	49–74	25–71	
Alb g/L	33	34	29	27	31	31	
TAG mmol/L	2.2 <sup>c</sup>	1.2	1.8	1.6	2.3	2.3	C3H/HeJ p<0.001
	1.1–2.9	0.6–1.8	0.9–4.5	0.7–4.8	1.7–6.0	1.0–3.8	
Chol mmol/L	2.6 <sup>b</sup>	2.1	3.2	3.1	3.5	3.4	C3H/HeJ p<0.001
Crea µmol/L	10.2	10.2	12.4	12.4	10.2	10.2	
	8.8–13.2	8.8–13.2	8.8–20.5	8.8–20.5	8.8–12.3	8.8–12.4	
BUN mmol/L	9.0 <sup>b</sup>	7.8	10.0 <sup>b</sup>	7.8	8.3 <sup>b</sup>	7.5	
ALP U/L	84	145 <sup>c</sup>	86	142 <sup>b</sup>	120	200 <sup>c</sup>	
	67–128	103–217	68–179	97–287	75–137	126–240	
t-Bil µmol/L	7.2	7.9	5.9	3.9	9.6	9.6	129SV/EV p<0.05
UA mmol/L	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
	0.1–0.6	0.1–0.7	0.1–0.3	0.1–0.3	0.1–0.6	0.1–0.5	



**Şekil 1.** Deneysel çölyak model oluşturulan grupları (dokuz grup) temsilen, %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edilip Hematoksilen-Eosin ile boyanan proksimal jejunuma ait örneklerin mikroskopik patolojik fotoğrafları ((H&E boyası, orijinal büyütme x200).

mikron metre kalınlığında kesitler elde edildi ve mikroskopta incelenmek üzere Hematoksilen-Eozin (H/E) boyası ile boyandı.

Elde edilen H&E kesitlerinde Çölyak hastalığının histopatolojik tanısı için Marsh<sup>2</sup> (Tablo 4) tarafından tanımlanmış kriterlere göre değerlendirme yapıldı. Buna göre; dokuz grubun tamamı normal olarak değerlendirildi (Şekil 1). Her 100 enterositteki intraepitelyal lenfosit sayısında artış, kript hiperplazisi ve atrofi izlenmedi.

Not: Deneysel çölyak model oluşturulan grupları (9 grup) temsilen, %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edilip Hematoksilen-Eosin ile boyanan proksimal jejunuma ait örneklerin bazılarını (her grubu temsilen çekilen mikroskopik fotoğraflar mikroskopik patolojik fotoğraflar) Şekil 1'de sunulmuştur (H&E boyası, orijinal büyütme x200).

**Tablo 4.** H&E kesitlerinde Çölyak hastalığının histopatolojik tanısında Marsh kriterleri<sup>2</sup>

Tip	Her 100 enterositteki intraepitelyal lenfosit (IEL)	Kript hiperplazisi	Villus
0	40'tan az	Yok	Normal
1	40'tan fazla	Yok	Normal
2	40'tan fazla	Var	Normal
3a	40'tan fazla	Var	Parsiyel atrofi
3b	40'tan fazla	Var	Subtotal atrofi
3c	40'tan fazla	Var	Total atrofi

## Tartışma

Çölyak hastalığında alternatif tedavileri araştırmak için çaba harcanmaktadır. Bu hastalığın patogenezinde rol oynayan çeşitli moleküler hedefler üzerindeki etki mekanizmalarına dayanarak, bu tedaviler aşağıdaki beş geniş yaklaşımdan birine ayrılabilir. İlk yaklaşım, genetiği değiştirilmiş buğday kullanılarak, glutenin immünojenik içeriğinin azaltılmasına odaklanmaktadır. İkinci yaklaşım, gluten lümenindeki gluteni immünojenik peptitlere sindirilmeden ve emilmeden önce, çeşitli bağlayıcı ilaçlar kullanarak emilimini içerir. Üçüncü yaklaşım, bir zonulin antagonisti kullanarak, intestinal epitelyal sıkı bağlantılarla sindirilmiş glutenin alımını önlemeyi amaçlar. Dördüncü yaklaşım, bağırsak T-TG enzimi tarafından sindirilmiş glutenin immünojenikliğini arttırılmasını önlemek için T-TG inhibitörlerini içerir. Beşinci yaklaşım, intestinal mukozal epitel tabakası yoluyla, gluten immünojenik peptitlerin alımından sonra aşağı doğru immün aktivasyonu önlemeyi amaçlar. Bu potansiyel seçenekler heyecan verici görünmekle birlikte, şu anda en iyi ihtimalle glutensiz diyeti desteklemek yerine takviye etmek için kullanılabilirler<sup>11</sup>. Bunların yanında gluten parçalayıcı enzimlerin (glutenaz), sorgulandığı geniş çaplı yapılan bir araştırmada bu tür enzimleri içeren diyet takviyelerinin yarar yerine zarar verdiği ve tavsiye edilmeyen ürünler olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Fakat bu tür diyetler uygulanırken çok dikkat edilmeli, tedavi aşamasında klinik uygulama rehberleri göz önünde bulundurularak tedaviye bir diyetisyenin dahil edilmesinin gerekliliğinin altı çizilmektedir. Ancak ayrıntılı

beslenme önerileri ve beslenme yönetimi ile ilgili önemli konular, klinik uygulama rehberlerin çoğunda bulunmamaktadır<sup>13</sup>.

Tedavide gözlenen yetersizlikler çeşitli alternatif tedavi şekillerinin aranmasına neden olmuştur. Bu yüzden bu çalışmaya bizleri yönlendiren, yöresel olarak bu tür hastalarda kullanılan bir bitkinin ÇH'da da kullanılabilmesi yönündedir. Halk arasında Hingedan olarak bilinen FP bitkisinin hastalık üzerine iyi geldiği söylenmektedir.

FP bitkisi, *Ferula* (Apiaceae) cinsi içerisinde yer alıp, genellikle Orta Asya, Orta Doğu ve Orta Avrupa da yetişen yaklaşık 180 türden oluşmaktadır. *Ferula asa-fetida*, *Ferula gumosa* ve *Ferula latisecta* gibi bazı türler, mide ağrısı, histeri, bebek koliti ve astım tedavisinde kullanılmaktadır. FP İran'ın batısındaki Sanandaj dağlarının yerli bir türüdür<sup>14</sup>.

Bu nedenle FP bitkisi ÇH'nın tedavisinde kullanılması planlanmış ve materyal metotta belirtildiği gibi buna yönelik bir çalışma dizayn edilmiştir. Nikoukar ve ark.'larının<sup>9</sup> yapmış oldukları yöntem esas alınmıştır. Çalışma bire bir uygulanmasına rağmen histopatolojik olarak adı geçen çalışmayı yapan araştırmacılar gibi barsak preparatlarında ÇH lehine herhangi bir değişiklikte karşılaşmamıştır. Buna rağmen çalışma materyal metotta bahsedildiği gibi devam ettirilmiş ve immünolojik ve biyokimyasal tanıda kullanılacak tüm parametreler çalışılmıştır.

IL-15 pleotropik bir sitokindir. Birçok yoldan inflamasyonu tetikler. Bunlar hastalık spesifik CD4 T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayıp veya TGF- $\beta$  sinyalinin yetmezliği durumunda, Treg'lerin baskılanmış aktivitesi ile Çölyak hastalığında sitotoksik intraepitelyal lenfositlerin olay yerine gitmesini sağlar. Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomanın gelişmesine yol açar. T-TG IgA ölçümü, çölyak hastalığı için yararlı bir tarama testidir. Titre, glutenin neden olduğu hastalık aktivitesini yansıtır; hastalık patogeneğinde doğrudan rolü daha az belirgindir. T-TG IgA gibi anti-anjiyogenik olanlar bazı ekstra bağırsak bulgularına katkıda bulunabilir<sup>15</sup>.

IL-15 seviyesi gruplar arası hem istatistiksel olarak ilişkisiz hem de yapılan çalışmalara göre çok düşüktür<sup>16</sup>. Bu da barsak mukozasında yeterince inflamasyonun gerçekleşmemesine bağlıdır. T-TG IgA çölyak hastalığında yapılan bir çalışmada *cut-off* seviyesi  $\geq 10$  U/ml alınmış olup elde edilen değerler bu değerin çok altındadır<sup>17</sup>. Bu durum inflamasyonun oluşmamasına bağlı olarak seviyesi düşük kalmıştır.

Karbonhidrat metabolizmasının bir ölçüsü olarak glikoz en sık değerlendirilen parametredir. Glikoz konsantrasyonu, beslenme, hormonlar, kış uykusu, kısıtlama, oruç tutmak ve anestezi dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenir<sup>18</sup>. Tablo 3'e göre çalışmadaki glukoz konsantrasyonu düşük bulunmuştur. İstatistiksel olarak grup içerisindeki fark anlamlı kabul edilmiş 2. ve 3. grup arasında bir fark yoktur. FP bitkisinin özellikle dozu arttığında kan glukoz düzeylerinde arttığı söylenebilir. Fakat bu artışa gliadinin eklenmesiyle bir değişiklik olmamıştır (4 ve 7. gruplar).

Alk/P bizim çalışmamızda çok yüksek olarak tespit edilmiştir. Alk/P'nin en yüksek konsantrasyonları karaciğerde ve kemikte bulunur ve düşük konsantrasyonları ise böbrek tübüllerinde, intestinal epitelde, akciğer ve plasantada bulunmaktadır. Genç hayvanlarda kemik gelişimi yüksek Alk/P seviyeleri üretir. Alk/P'in konsantrasyonu türe göre değişmekle birlikte genel olarak yüksekliği sindirim, kolestaz veya bağırsak veya biliyer epitelde yaralanma ile olmaktadır. Alk/P düzeylerin düşüklüğü ise oruç, hipotiroidizm veya pernisiyöz anemi ile olmaktadır<sup>18</sup>. Alkalen fosfatın gruplar arası farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. Özellikle RPRF bitkisi verildiğinde bu fark daha anlamlı olarak artmaktadır (ilk üç ve daha sonraki gruplar arasında). Fakat 4, 5, 6 ve gliadin ilaveli 7, 8, 9 gruplar arasında anlamlı bir artış olmamasına rağmen kontrol grubuna göre doz bağımsız bir artışın olduğunu söyleyebiliriz.

Aspartat aminotransferaz (AST) bir transaminazdır, aspartatın ve alfa-ketoglutaratın oksaloasetat ve glutamata dönüşümünü katalize eden enzimdir. AST enzimi daha önce serum glutamat oksalat transaminaz (SGOT) olarak biliniyordu ve kemik dışındaki tüm dokularda, karaciğerde ve iskelet kasında en yüksek seviyelerde mevcuttu. AST konsantrasyonu morarma, travma, nekroz, enfeksiyon veya karaciğer ve kas neoplazileri sonrası yükselir<sup>18</sup>. Gruplar arası AST istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Özellikle karaciğer enzimi olarak düşündüğümüz AST'nin FP bitkisine bağlamadan çalışmamızda kullanılan tüm deney hayvanlarında yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Kreatin kinaz (CK), kreatin fosfokinaz (CPK) olarak da bilinir ve kreatinin fosforilasyonunu katalize eden bir enzimdir. Kreatin kinazın en büyük aktivitesi kaslarda (CK-MM), kalpte (CK-MB) ve beyindedir (CKBB)<sup>18</sup>. Kreatinin gruplar arası istatistiksel olarak anlamlıdır. Fakat Tablo 3'e göre düşük (RO) ve benzer (SM) olarak

bulunmuştur. Bu da deney hayvanlarında herhangi bir kas yıkımı olmadığını göstermektedir.

Bilirubin, makrofaj-monositlerden üretilir ve hemoglobinin biliverdin'e ve bilirubine yıkılması ile oluşur. Bilirubin plazmadan karaciğere taşınır, bilirubin diglikoronid şeklinde konjüge edilir ve safradan atılır. Bilirubin seviyesi karaciğer ve safra yolu fonksiyonunun bir ölçüsü olarak işlev görür. Total bilirubin hem konjuge hem de konjuge olmayanları içerir. Eğer yükselirse karaciğer hasarı veya hemoliz göstergesi olarak kullanılır<sup>18</sup>. Bilirubin seviyesi gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı olsa da kontrol grubuna göre ilişkisiz bir yükseklik oluşmuştur. Tablo 3'e göre sonuçlarımızın düşük olduğunu söyleyebiliriz. Buda AST gibi deney hayvanlarında yüksek değerdir. Buna bağlı olarak karaciğerdeki safra atılımında sıkıntı olmadığını bu bitkinin safra kanallarında herhangi bir etki oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Düşük total protein veya hipoproteinemi genellikle kronik yetersiz beslenme, emilim bozukluğu veya böbrek veya karaciğer hastalığı nedeniyle protein kaybı sonucu oluşur. Artan total protein veya hiperproteinemi dehidratasyonun neden olduğu, bunun yanında kronik enfeksiyon, şok veya metabolik bir rahatsızlık sonucu yaygın olarak görülmektedir<sup>18</sup>. Total proteinin ve albuminin her ikisinin de yüksek olması deney hayvanlarının gastrointestinal sisteminde herhangi bir sıkıntının olmadığını göstermektedir. Barsak mukozasının bozulması yönünde verilen asit ve gliadin çözeltilerinin (Grup 2 ve 3) ve daha sonra verilen tek başına RF bitkisi (4, 5 ve 6) ve ilavesinde verilen gliadin ve asit ilavesinin (7, 8 ve 9) barsak sisteminde herhangi bir etki oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Albumin, elektroforez ile ortaya çıkan ilk fraksiyon olup baskın serum proteindir. Albumin karaciğerde üretilen ve intravasküler bölme içinde ozmotik basıncın korunmasına yardımcı olur<sup>18</sup>. Albumin seviyesi Tablo 3'e göre çok yüksektir. Fakat gruplar arası istatistiksel olarak anlamsızdır. Buda protein seviyesi gibi barsak mukozası özellikle verilen asidik ve gliadin solüsyonu ile herhangi bir değişikliğe uğramıştır.

Üre, proteinlerin parçalanmasıyla üretilir ve idrarla atılır. Kan üre azotu (BUN) sıklıkla laboratuvar hayvanlarında böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılır. Kan üre azot seviyesi sirkadiyen ritim, diyet, karaciğer fonksiyonu, hidrasyon ve bağırsak emilimi nedeniyle etkilenmektedir<sup>18</sup>. Gruplar arası fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızdaki

üre seviyesi Tablo 3'e göre normal sonuçlarla benzer olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan deney hayvanlarının böbrek fonksiyonlarının normal olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada amaç ilk önce deney hayvanlarında çölyak model oluşturmak ve daha sonrada oluşan bu model üzerinden FP bitkisinin tedavide etkisini incelemektir. Fakat kullanılan yöntemin<sup>9</sup> bire bir aynısı yapılmasına rağmen bu model oluşturulamamıştır. Fakat yine de çalışma (kontrol, asit, gliadin ve FFP bitkisinin kan düzeyleri açısından etkilerinin görülebilmesi amacıyla) sürdürülmüştür. T-TG IgA ve IL-15 düzeylerinde normal seviyelerin çok altında sonuçlar elde edilmiştir. Yani barsak mukozasında herhangi bir inflamasyon oluşturulamamıştır. Daha sonra yapılan biyokimyasal incelemede bazı değerlerin normale göre yüksek (AST, Protein, Albumin, Alk/P, ürik asit), aynı [ (üre, kreatinin (RO da benzer)) veya düşük [glukoz, kreatinin (SM), Total bilirubin] sonuçlar elde edilmiştir. Bu biyokimyasal sonuçlara göre normal barsak mukozasına bağlı olarak normal bir emilim gerçekleşmiş ve özellikle protein seviyeleri yüksek seyretmiş fakat karaciğer fonksiyon testleri etkilenmiştir. Patolojik sonuçlar irdelendiğinden de normal patolojik sonuçlarla karşılaşılmış (Şekil 1) kullanılan metodun tekrar edilebilirliğinin olmadığı görülmüştür.

Çölyak hastalığı hala günümüzde tedavi açısından diyet kısıtlaması dışında etkili bir tedavinin olmaması nedeniyle önemlidir. Yapılacak yeni çölyak modelleri ile kullanılması düşünülen çeşitli tedavi maddelerinin denemelerinin gelecekte yapılması çok önemlidir.

### *Tesekkür*

Bu proje Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından (Proje Kodu: TSA-2017-5858) desteklenmiştir.

### **Kaynaklar**

1. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004:932-43.
2. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). Gastroenterology 1992;102:330-54.

3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease:an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636- 51.
5. Karaahmet F. Çölyak hastalığında teşhis süresi, *Ege Tıp Dergisi* 2018;57(4):228-231.
6. Rodrigo L. Investigational therapies for celiac disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1865-73.
7. Eftekhari F, Yousefzadeh M, Borhani K. Antibacterial activity of the essential oil from *Ferula gummosa* seed. *Fitoterapia*. 2004;75(7-8):758-9.
8. Seidemann, J, *World Spice Plants: Economic Usage, Botany, Taxonomy*, 2005, Springer, 156 p.
9. Nikoukar LR, Nabavizadeh F, Mohamadi SM, Moslehi A, Hassanzadeh G, Nahrevanian H et al. Protective effect of ghrelin in a rat model of celiac disease. *Acta Physiol Hung* 2014, 101(4):438-47.
10. Mazzaccara C, Labruna G, Cito G, Scarfò M, De Felice M, Pastore L et al. Age-Related Reference Intervals of the Main Biochemical and Hematological Parameters in C57BL/6J, 129SV/EV and C3H/HeJ Mouse Strains. *PLoS One* 2008;3(11):e3772.
11. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving Therapy for Celiac Disease. *Front Pediatr*. 2019 14;7:193.
12. Krishnareddy S, Stier K, Recanati M, Lebwohl B, Green PH. Commercially available glutenases:a potential hazard in coeliac disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10(6):473-481.
13. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Petalidou A, Patelida M, Gkiouras K, Klonizakis M et al. Dietary management of celiac disease: Revisiting the guidelines. *Nutrition* 2019;26;66:70-77.
14. Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Petalidou A, Patelida M, Gkiouras K, Klonizakis M et al. Disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*, and determination of their absolute configurations. *Phytochemistry* 2012;78:170-8.
15. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr* 2018;6:350.
16. Kapilevich LV, Kironenko TA, Zakharova AN, Kabachkova AV, Orlov SN. Level of Interleukins IL-6 and IL 15 in Blood Plasma of Mice after Forced Swimming Test. *Bull Exp Biol Med* 2017;163(1):10-13.
17. Danielsson O, Lindvall B, Hallert C, Vrethem M, Dahle C. Increased prevalence of celiac disease in idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Behav* 2017;5:7(10).
18. Ida Washington M, Van Hoosier G. *Clinical Biochemistry and Hematology In: Suckow M.A., Stevens K.A., Wilson R.P. The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents, American College of Laboratory Animal Medicine* 2012, p:57-116.



# Safe Method for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Geriatric Patients: Minimally Invasive Parathyroidectomy

Geriatrik Hastalarda Primer Hiperparatiroidi Tedavisinde Güvenli Yöntem: Minimal Invazif Paratiroidektomi

Mehmet Fatih Ekici<sup>1</sup>, Fatih Kuzu<sup>2</sup>, Sezgin Zeren<sup>1</sup>, Ali Cihat Yildirim<sup>1</sup>, Erhan Akdemir<sup>3</sup>, Faik Yaylak<sup>1</sup>, Kevser Onbasi<sup>4</sup>, Mustafa Cem Algin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>General Surgery Department, Kutahya Health Sciences University Faculty of Medicine, Kutahya; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Endocrinology Metabolism Department, Istinye University Faculty of Medicine, Istanbul; <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Endocrinology Metabolism Department, Kutahya University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kutahya, Turkey

## ABSTRACT

**Aim:** Primary hyperparathyroidism is the most important cause of clinically hypercalcemia. Parathyroid adenomas are the most common endocrinology disorder in primary hyperparathyroidism. In this study, we aimed to evaluate the reliability of this surgery in patients older than 65 years by examining the data of patients who underwent parathyroidectomy for parathyroid adenoma.

**Material and Method:** Patients were divided into two groups as those aged 65 years and over and adults. Age, gender, comorbidities, ASA score, preoperative and postoperative laboratory findings, imaging methods and operative times were reviewed. A p value of <0.05 was used for significance.

**Results:** Ninety patients with parathyroid adenoma were included in the study. Female gender was dominant in both groups. The mean age was 52.15 ± 8.87 in Group 1 and 71.39 ± 5.76 in Group 2. When the associated co-morbidity was evaluated, no statistical difference was found between the two groups for diabetes mellitus and hypertension diseases. When the patients with nephrolithiasis were evaluated, there were 21/64 (32%) kidney stones in group 1 and 6/26 (23%) kidney stones in group 2 and there was no statistical difference in both groups. Although the ASA score was higher in the geriatric group, there was no difference between the duration of surgery and length of hospital stay. There were no postoperative complications and morbidity.

**Conclusion:** Adenoma surgery is an effective treatment method for primary hyperparathyroidism. Additional diseases and geriatric age period patients do not lead to an increase in surgical efficacy and complication rates. The surgeon procedure time was not prolonged despite the significant difference in ASA score in geriatric patients. Minimally invasive parathyroidectomy is a safe surgical procedure in geriatric patients. Our study as far as we know is the first in our literature about minimal invasive parathyroidectomy on geriatric patients.

**Key words:** minimally invasive parathyroidectomy; geriatric patient; primary hyperparathyroidism surgery

## ÖZET

**Amaç:** Primer hiperparatiroidi klinik olarak saptanan hiperkalseminin en önemli sebebidir. Paratiroid adenomlar primer hiperparatiroidi tablosunda en sık rastalanan endokrinoloji bozukluğudur. Bu çalışmada paratiroid adenom nedeni ile paratiroidektomi yapılan hastaların verileri incelenerek minimal invazif paratiroid cerrahisinin 65 yaş üzeri hastalarda güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Hastalar 65 yaş üzeri olanlar ve erişkin yaş grubu olarak iki gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, ek hastalıklar ASA skoru, preoperatif ve postoperatif laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri ve ameliyat süreleri gözden geçirildi. p değerinin anlamlılığı için <0,05 değeri kullanıldı.

**Bulgular:** Paratiroid adenomlu 90 hasta çalışmaya dahil edildi. Her iki grupta kadın cinsiyeti baskındı. Grup 1'de yaş ortalaması 52,15±8,87, Grup 2'de 71,39±5,76 idi. Ek hastalıklar değerlendirildiğinde, diabetes mellitus ve hipertansiyon hastalıkları açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı. Nefrolityasizi olan hastalar değerlendirildiğinde grup 1'de 21/64 (%32) böbrek taşı ve grup 2'de 6/26 (%23) böbrek taşı vardı ve her iki grupta da istatistiksel fark yoktu. Geriatrik grupta ASA skoru daha yüksek olmasına rağmen ameliyat süresi ve hastanede kalış süreleri arasında fark yoktu. Ameliyat sonrası komplikasyon ve morbidite yoktu.

**Sonuç:** Adenom cerrahisi primer hiperparatiroidizm tedavisinde etkili tedavi metodudur. Ek hastalıklar ve geriatrik yaş grubu hastalar; cerrahinin etkinliğinde ve komplikasyon oranlarında artışa sebep olmamaktadır. Cerrahi işlem süresi geriatrik hasta grubunda ASA skorundaki anlamlı farklılığa rağmen uzamamıştır. Minimal invazif paratiroidektomi geriatrik hasta grubunda güvenle uygulanabilecek cerrahi yöntemdir. Çalışmamız literatürde ülkemizden geriatrik hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi ile ilgili bildiğimiz ilk çalışmadır.

**Anahtar kelimeler:** minimal invaziv paratiroidektomi; geriatrik hasta; primer hiperparatiroidizm cerrahisi

**İletişim/Contact:** Mehmet Fatih Ekici, Kutahya Health Sciences University Faculty of Medicine, General Surgery Department, Kutahya, Turkey • **Tel:** 0532 601 69 04 • **E-mail:** mfatihkekici@gmail.com • **Geliş/Received:** 03.01.2020 • **Kabul/Accepted:** 15.05.2020

**ORCID:** Mehmet Fatih Ekici, 0000-0002-1247-1139 • Fatih Kuzu, 0000-0002-7301-9226 • Sezgin Zeren, 0000-0002-9342-1706 • Ali Cihat Yildirim, 0000-0001-5379-2804 • Erhan Akdemir, 0000-0001-9181-9051 • Faik Yaylak, 0000-0002-1216-0429 • Kevser Onbasi, 0000-0003-2230-9263 • Mustafa Cem Algin, 0000-0003-2152-878X

## Introduction

The expected human life expectancy has increased due to developing technology including new treatment opportunities and screening modalities<sup>1</sup>. Therefore, with the increasing elderly population, the number of elderly patients undergoing surgery are increasing day to day. The patients over 65 years old are named as geriatric patients<sup>2</sup>.

Elderly patients in need of surgery represent a significant proportion of the general surgical population. Information collected from the American National Institute of Health (NIH) Survey reported that, 65 years and older patients accounted for 35.3% of all inpatient procedures and 32.2% of all outpatient procedures. Although the mortality risk is higher, there is a relative lack of scientific literature examining perioperative health care models in elderly patients ( $\geq 75$  years)<sup>1,2</sup>.

In the geriatric patients, endocrine disorders occur with atypical, nonspecific symptoms and are often not recognized earlier. The incidence of endocrine diseases, particularly diabetes mellitus (DM), hypothyroidism and hyperparathyroidism, increases with age; the latter two are more common in women<sup>2</sup>.

Primary hyperparathyroidism (PHP) is the third most common endocrine disease among all endocrine diseases. 10% of cases are part of autosomal dominant hereditary diseases<sup>3</sup>.

PHP is the most important and common cause of hypercalcemia in geriatric patients<sup>4</sup>. The incidence increased from 10 in 100,000 people under the age of 40, to 40 in 100,000 among those up to the age of 65<sup>5</sup>.

The aim of this study is to determine the differences between geriatric patients and age under 65 years patients undergoing minimal invasive parathyroid surgery for PHP.

## Material and Method

A retrospective study is designed to evaluate the outcomes after parathyroid surgery in geriatric patients. The study protocol was approved by the hospital administration. Informed consent was obtained from all patients and personal identification information of patients are not shared this study.

Demographic, clinical and laboratory data of patients who underwent parathyroid surgery for PHP between January 2014 and June 2019 at Kutahya

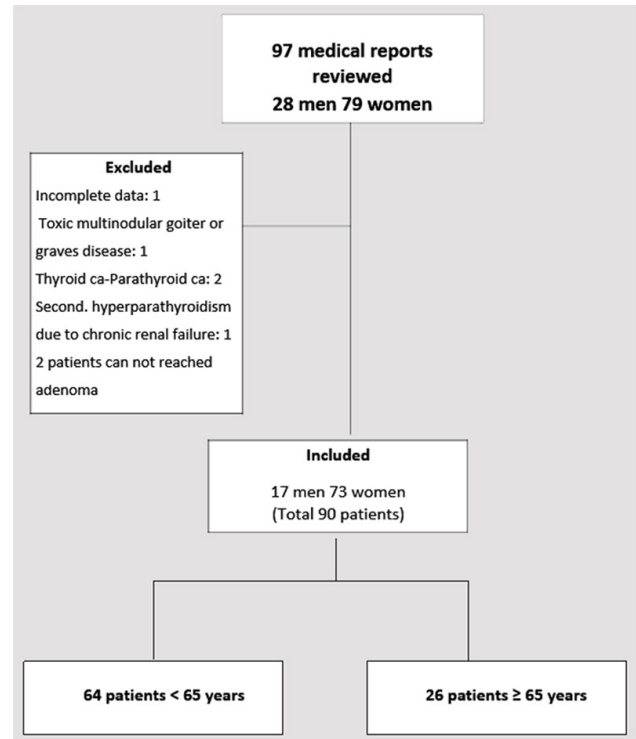


Figure 1. Group design in the study.

Health Sciences University Evliya Celebi Training and Research Hospital were retrospectively analyzed. 90 patients were included in the study. Patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure, patients with toxic multinodular goiter or graves disease, incomplete data were excluded (7 patients). Two groups were designed to assess the role of age on parathyroid adenoma surgery. Patients were divided into two groups due to their age. First group patients were  $< 65$  years and second group is geriatric group whose age were  $\geq 65$  years (Figure 1). Demographic parameters and their relations, with imaging and laboratory findings were compared between study groups (Table 1). Age, gender and related diseases (diabetes mellitus, hypertension) were recorded for analysis. Body mass index were excluded from the analysis due to incomplete records or inappropriate measurements. All related demographic and clinical information was retrieved and analyzed.

All patients were referred from an experienced endocrinologist. Preoperative blood tests, ultrasonography, 90 mTc-MIBI scintigraphy and washout examination were observed routinely before surgery. All of the patients who underwent surgery had single parathyroid adenoma. Parathyroid adenomas were



**Table 1.** Variables of the study

Variables	<65 years n: 64	>65 years n: 26	p value
Sex (F/M)	54/10	19/7	0,001
Age			
years (mean ± SD)	52,15±8,87	71,39±5,76	0,0412
Diabetes Mellitus	18/64 %28,12	13/26 %50	0,062
Hypertension	25/64 %39	7/26 %26,9	0,076
Nephrolithiasis	21/64 %32	6/26 %23	0,089
90 mTc-MIBI scintigraphy	52/64 %81	20/26 %76,9	0,072
USG	61/64 %95	24/26 %92	0,083
Washout examination	53/64 %83	21/26 %81	0,065
ASA Score	1–0,5 (1–2)	2–1 (2–3)	0,000
Operative time	75–20 (45–120)	75–28,75 (50–120)	0,074
Length of hospital stay	1–3 (1,2)	1–4 (1,4)	0,064

verified via gamma-probe and removed by dissection to the unilateral marked area in accordance with the principles of minimally invasive surgery. Vessel and tissue sealer ultrasonic dissector were used as an energy device in all operations. Postoperative bleeding status, nerve injury, seroma and wound infection data were obtained from all patients' medical records. Sucker drainage tube (hemovac) was placed at the operation site and removed at postoperative first 24th hour. Preoperative and postoperative calcium levels were calculated as corrected calcium levels with albumin levels. Surgical intervention failed in two patients. A 84-year-old female patient had an adenoma in the mediastinum; adenoma was not detected in the mediastinal exploration with sternotomy. A 72-year-old male patient with adenoma was not detected although all surgical thyroid lobes were evaluated. In these patients, PTH and calcium levels remained elevated during follow-up. One year later, the patient (72-year-old male) reevaluated with neck and thorax CT, adenoma was detected under the clavicle on the left side, the patient was reoperated and the adenoma under the left clavicle was excised.

In the postoperative period, biochemical hypocalcemia was defined as a total calcium level below 8,5 mg/dL and the level above 11 mg/dL was hypercalcemia.<sup>25</sup>OHD, parathormone and thyroid stimulating hormone (TSH) chemilumination levels were determined by immunoassay measurement method (Beckman Coulter DXI-800, Beckman Coulter, Inc. Fullerton, CA 92835 USA). Alkaline phosphatase

(ALP), calcium, phosphorus levels were measured by Beckman Coulter AU 2700, Beckman Coulter, Inc., Brea, CA 92821 USA. The complete blood counts were determined with laserbased impedance using an automated blood cell counter (Mindray BC-6800, Nanshan, Shenzhen, PR China).

The statistical analysis of the data was performed using the "SPSS 18.0 (IBM statistics for Window version 18, IBM Corporation Newyork, USA). All data were summarized by supporting tables and graphs. During the evaluation, descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, interquartile range, minimum and maximum value) were used. T test was used in the same sample group of the quantitative data in the appropriate distribution of adult and geriatric groups in the appropriate distribution. Datas in groups not showing the appropriate distribution Wilcoxon Signed Rank test was used. The results were statistically with a confidence interval of 95%. Besides, the results of p value <0.05 were accepted as significant.

## Results

The demographic and clinical profiles of patients in group 1 and group 2 were presented in Table 1. There were 54 female, 10 male patients in group 1 and 19 female and 7 male patients in group 2 ( $p>0.001$ ). Mean age was 52 years (26–64) in group 1 and 71 years in group 2 ( $p=0.0412$ ). (Table 1) There is no significant difference between groups including sex. There is a meaningful difference due to age between study groups.

When chronic diseases were evaluated; diabetes mellitus was present in 18 patients (28%) in group 1 and 13 patients (50%) in group 2 ( $p=0.062$ ). Hypertension was present in 25 patients (38%) in group 1 and 7 patients (26.9%) in group 2 ( $p=0.076$ ). In the preoperative period, nephrolithiasis was detected in 21 patients (32%) in group 1 and in 6 patients (23%) in group 2 ( $p=0.089$ ). ASA score was significantly higher in group 2 ( $p<0.001$ ). (Table 1)

In group 1, USG was 95% successful in detecting adenomas (61/64), and 92% in group 2 (20/26) ( $p=0.083$ ). Ultrasound guided wash out was performed in all patients; 11 patients in group 1 were negative with wash out, in geriatric patients, 5 were negative. In 90 mTc-MIBI scintigraphy, 52 patients (81%) in group 1 and 20 patients (76.9%) in group 2 had positive results ( $p=0.072$ ). (Table 1)

Preoperative corrected mean total calcium levels in group 1; 11.7 (10.1–14.2) mg/dl and 11.6 (10–13.3) mg/dl in group 2 ( $p=0.0612$ ). Postoperative 10th minute mean total calcium measurement levels in group 1 was 8.78 (7.8–10.1) mg/dl and 8.6 (7.9–9.8) mg/dl in group 2 ( $p=0.380$ ). Postoperative 1st Day mean corrected total calcium levels in group 1 was 9 (8.30–10.5) mg/dl and 8.9 (7.9–9.8) mg/dl in group 2 ( $p<0.001$ ). Postoperative 1st Month mean corrected total calcium levels in group 1 was 9.53 (8.75–10.3) mg/dl and 9.54 (9–10.4) mg/dl in group 2 ( $p=0.100$ ). (Table 2)

Preoperative mean PTH levels in group 1 were 202 (77–910) pg/dl, 229 (111–690) pg/dl in group 2 ( $p=0.0761$ ). Postoperative 10. minute mean PTH levels in group 1 were 20 (0.01–200) mg/dl, 5 (3–29) pg/dl in group 2 ( $p<0.001$ ). Postoperative 1st Month control mean PTH levels were in group 54 (10–190) pg/dl, 49 (10–90) pg/dl in group 2 ( $p=0.010$ ) (Table 2).

When the operation time between the two groups was evaluated; there was no significant difference between geriatric and adult groups.

## Discussion

Parathormone is the most important regulator of calcium level. Hypercalcemia, hypophosphatemia and severe osteoporosis may present with excessive secretion of parathormone. Besides, hyperparathyroidism is one of the leading endocrine diseases. It's classified as primary, secondary and tertiary in 3 groups. The most common parathyroid disease is PHP. PHP is also seen in multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome type I and rarely in IIA<sup>6</sup>. All patients included in our study had PHP and no MEN syndrome was detected.

The causes of PHP are parathyroid adenomas (80–90%), parathyroid hyperplasia (10–20%) and parathyroid malignancy (1%)<sup>7</sup>. The rate of ectopic localization among all parathyroid adenomas is 15–20%<sup>8</sup>. 5% of these ectopic adenomas are localized in the mediastinum, and these ectopic adenomas are usually located in the thymus<sup>9</sup>. In our study, surgery was unsuccessful in 2 patients, the first one had a mediastinal parathyroid adenoma in a 84-year-old woman and the other patient had adenoma in the subclavian area. Second patient's adenoma was removed at reoperation 1 year after the

**Table 2.** Biochemical variables of the study

Variables	<65 years n: 64	>65 years n: 26	p value
TSH. uIU/mL (mean ± SD)	1,98±1,24	1,75±1,09	0,104
Free T4. ng/dl (mean ± SD)	0,90±0,22	0,89±0,12	0,126
WBC. 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (mean ± SD)	7,8±2,76	7,19±1,44	0,473
Hemoglobine. g/dl (mean ± SD)	13,28±1,61	12,96±2,02	0,502
Hematocrit. % (mean ± SD)	40,486±4,35	39,693±5,76	0,413
Platelet. 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (mean ± SD)	273,4±78,17	230,78±62,13	0,937
25- Hidroksivitamine D (preop). ng/ml [median– IQR (min-max)]	10,9 –16 (4–76)	18,8–16 (4–71)	0,000
Preoperative Ca <sup>+2</sup> . mg/dl (mean ± SD)	11,7±0,9	11,6±1,22	0,0612
Postoperative Ca <sup>+2</sup> . 10. Minute mg/dl (mean ± SD)	8,78±0,96	8,66±1,09	0,380
Postoperative Ca <sup>+2</sup> 1 st day. mg/dl (mean ± SD)	9±1,45	8,9±0,94	0,000
Postoperative Ca <sup>+2</sup> 1 st month. mg/dl (mean ± SD)	9,53±0,87	9,54±0,54	0,100
Preoperative phosphorus. mg/dl (mean ± SD)	2,35±0,62	2,32±0,54	0,049
Postoperative phosphorus 1 st month. mg/dl (mean ± SD)	3,27±0,64	3,49±0,60	0,481
Parathormone preoperative pg/ml [median– IQR (min-max)]	202–228,5 (77–910)	229–326 (111–690)	0,0761
Parathormone postoperative 10th Minute pg/ml [median– IQR (min-max)]	20–14 (0,10–200)	5–8,5 (0,01–29)	0,001
Parathormone postoperative 1 st month pg/ml [median– IQR (min-max)]	54–49 (0,01–309)	49–48 (10–90)	0,010
Alkaline phosphatase preoperative. U/L [median– IQR (min-max)]	104–78 (37–728)	113–49 (43–139)	0,400
Alkaline phosphatase postoperative. U/L [median– IQR (min-max)]	93–65 (32–261)	85–51,25 (43–139)	0,920

first surgery. Our unsuccessful intervention rate is lower than 3% in PHP surgery and this correlated with literature<sup>8,9</sup>.

PHP is seen in nearly 3% of postmenopausal women and 2% in elderly population. Parathyroidectomy provides curative treatment in 95% of patients with PHP. There is a consensus indicating that all PHP patients under the age of 50 should be treated with or without symptoms. There are also studies on the safety of parathyroidectomy in patients over 75 years of age<sup>4</sup>. In our study, the mean age was 71 in geriatric group and the age range was 65–90 years. Safe minimally invasive parathyroidectomy was performed in our all patients.

In PHP patients, high levels of hypercalcemia and low to normal levels of phosphorus are detected. In patients with moderate to mild hyperparathyroidism, calcium levels may be normal in some measurements. In the elderly patient group, serum calcium levels should be calculated considering albumin level. In the elderly patient group, despite high calcium levels, suppressed PTH levels should suggest malignant diseases<sup>10</sup>.

Hyperparathyroidism in the elderly patient population may present with different symptoms and signs than the young and middle aged patients. The clinical picture is generally includes fatigue, reduced intellectual capacity, emotional instability, loss of appetite and constipation and nephrolithiasis. Postmortem autopsy studies show a high rate of parathyroid adenoma in the geriatric group. Female gender is dominant. In our study, the female patient group was dominant in both groups. Kidney Stones develop in 10–25% of patients<sup>11</sup>. In our study nephrolithiasis was present in 23% of elderly patients and there was no statistical difference between groups.

Geriatric patients are affected by the common burden of metabolic and cardiovascular comorbid diseases. However, the use of new surgical and anesthesia techniques reduces the duration of surgery and the incidence of some complications<sup>12</sup>.

Operative risk increases due to co-morbid diseases in elderly patients with hyperparathyroidism. In geriatric group our patients' American Society of Anesthesiologists Score (ASA) were higher because of this. Surgical success rate has increased with shorter operation time and less complicated surgical models with minimally invasive approach targeting the location of adenoma<sup>13</sup>. In all patients multidisciplinary approach was preferred. In all patients; washout examination,

USG and 90 mTc-MIBI scintigraphy scans were performed routinely. There is no statistical difference between our groups for successful adenoma localisation. Frozen section pathologic evaluation was not preferred for any cases during surgery. Washout examination increases the localisation of suspected adenomas rate in the sestamibi scan negative patients<sup>14,15</sup>. Therefore, we performed washout examination routinely. Further we used gama probe routinely instead of frozen section pathology examination. The localization of the adenoma was determined with the help of peroperative gamma probe. In this method, Tc-99 m MIBI was given intravenously to the patient preoperatively and surgery was started 30 minutes later.

The success rate of detection and removal of adenoma was found to be high with MIP (minimal invasive parathyroidectomy) using gamma probe. In addition, the radioactive material given for gamma probe was considered to be within the safe range when the level of absorbance in normal tissues was evaluated; compared to many other radiological examinations, it is considered to be at very low levels<sup>16</sup>.

In a study of 3388 patients with primary hyperparathyroidism, 964 (28%) patients underwent parathyroidectomy. It has been reported that comorbid causes are not statistically significant in the discontinuation of surgical treatment, and that withdrawal from surgery is not beneficial in the evaluation of life expectancy in elderly patients with primary hyperparathyroidism<sup>17</sup>. In some studies, only 10–20% of all patients with PHP undergo surgery<sup>18,19</sup>. In our study group, the rate of geriatric patients was 40%. In contrast to the general population of our country, this ratio was accepted as normal due to the fact that we are in a region where the elderly population is higher. Young patients with PHP have significantly higher serum calcium levels than older patients. However, young patients are less likely to localize abnormal parathyroid glands on 90 mTc-MIBI scintigraphy or ultrasound. Although younger patients have a higher rate of hyperplasia than elderly patients, adenoma is still the most common cause<sup>20</sup>. In our study, preoperative calcium and phosphorus values were significantly different in group 1. Although early postoperative calcium values differed, no difference was detected in both groups at first month control.

There is no globally accepted approach for PHP. Clinicians evaluate and determine their medical approaches in terms of cost, experience and suitability. In the United Kingdom, 90% of surgeons performed

preoperative USG and 90 mTc-MIBI scintigraphy; 30% had SPECT examination; it has been reported. 31% of surgeons performed frozen section and only 41% of surgeons performed intraoperative PTH (IOPTH) evaluation<sup>21</sup>.

It has been reported that intraoperative quick PTH follow-up increases the success rate in minimally invasive parathyroidectomy with intraoperative PTH (IOPTH) focusing and may be preoperative supportive in the detection of double adenomas<sup>14</sup>. However, IOPTH measurements were not performed in our clinic. Because we routinely used preoperative wash-out examination, USG and 90 mTc-MIBI scintigraphy scans. In addition to this gamma probe verification of suspected adenomas were used. Our success rate is higher as is the literature. Thus, we did not need to use IOPTH. Besides, we also correlate our results with 10th minute and 24th hour measurements. We claim that routine quick IOPTH may not be used in PHP surgery routinely.

If the blood PTH level decreases by 50% after the operation, it is decided that the adenoma is removed successfully<sup>8,16</sup>. In our study, parathormone levels decreased significantly in the early postoperative period compared to the preoperative levels, especially in the group  $\geq 65$  years, statistically significantly lower than the other group PTH levels in both early postoperative and postoperative 1st month.

Since the beginning of the 21st century, minimally invasive techniques have been developed for unilateral exploration<sup>21</sup>. With minimally invasive surgery, more successful cosmetic results, lower pain, lower hospital stay were determined<sup>5</sup>. We performed minimally invasive surgery for all patients. In our study, the duration of discharge time from the hospital was found to be close in both groups without any statistical difference.

It was reported that the complication rate of conventional parathyroidectomy (3%) was higher than that of minimally invasive parathyroidectomy (1.2%) and the rate of unilateral nerve injury was close in both methods<sup>22</sup>.

Although minimally invasive parathyroidectomy has lower complication rates, shortened hospital stay, and a significant reduction in hospital bills. However, a study reported that only 3% of United Kingdom (UK) surgeons performed minimally invasive parathyroidectomy<sup>23</sup>. We did not encounter with nerve injury or permanent hypocalcemia both in geriatric and adult

groups. Our mean discharge time from hospital is very low. To perform minimally invasive parathyroidectomy the surgery team should be experienced. Otherwise like in UK surgeons the rate of this surgery would be lower than 5%.

There are some studies reporting that; advanced surgical techniques even in geriatric patients could be safely preferable via outpatient clinic under local anesthesia<sup>24</sup>. Although our patients are older we did not use local anesthesia surgery.

Limitations of our study are having a low volume of patient groups, lack of routine using of quick PTH assays and to be planned as a retrospective study.

As a result, minimally invasive parathyroid surgery can be safely performed in geriatric patients. In addition, to avoid from the complications of hypercalcemia due to delayed surgery, can be preventable by minimally invasive parathyroid surgery. Exact localisation of adenoma can detected preoperatively with multidisciplinary approach including washout examination, USG and 90 mTc-MIBI scintigraphy scans even without IOPTH measurements. Furthermore, to reveal certain results, we need high volume prospective studies for minimally invasive parathyroid surgery. Our study is the first in our literature about minimal invasive parathyroid surgery on geriatric patients.

## References

1. Deiner S, Westlake B, Dutton RP. Patterns of Surgical Care and Complications in the Elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(5):829-35.
2. Modawal A, Ansari S, Fazili S. Management of Geriatric endocrine disorders. *Compr. Ther*. 2004;30:10-17.
3. Nilsson IL. Primary hyperparathyroidism: should surgery be performed on all patients? Current evidence and residual uncertainties. *Journal of Internal Medicine* 2019;285:149-64.
4. Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, Bouillon R. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *European Journal of Endocrinology* 2004;151:297-304.
5. Butt HZ, Husainy MA, Bolia A, London NJM. Ultrasonography alone can reliably locate parathyroid tumours and facilitates minimally invasive parathyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2015;97:420-24.
6. Clark OH. Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. In: *Textbook of Endocrine Surgery* Ed: WB Saunders Comp., Philadelphia; 1997:297-300, 358-359.
7. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16:279-95.

8. Koroğlu R, Koroğlu M. Parathyroid scintigraphy in preoperative detection of parathyroid adenomas and use of gama probe in minimal invasive surgery. *Clin Exp Invest* 2011;2(2):238-43.
9. Sarıcı B, Soyer V, Unal B, Koc S, Onur A, Dirican A. Intrathymic Parathyroid Adenoma Causing Persistent Hyperparathyroidism : Case Report. *Causa Pedia* 2015;4:1073.
10. Stechman MJ, Weisters M, Gleeson FV, Sadler GP, Mihai R. Parathyroidectomy is safe and improves symptoms in elderly patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *Clinical Endocrinology* 2009;71:787-99.
11. Tibblin S, Palsson N, Rydberg J. Hyperparathyroidism in the elderly. *Ann Surg* 1983;197(2):135-138.
12. Inversini D, Morlacchi A, Melita G, Del Ferraro S, Boeri C, Portinari M, et al. Thyroidectomy in elderly patients aged ≥70 years. *Gland Surg.* 2017;6(5):587-90.
13. Ben Haim M, Zwas ST, Munz Y, Rosin D, Shabtai EL, Kuriansky J, et al. Focused, minimally invasive radio-guided parathyroidectomy: a feasible and safe option for elderly patients with primary hyperparathyroidism. *Isar Med Assoc J* 2003;5(5):326-8.
14. Pradhan R, Guota S, Agarwal A. Focused Parathyroidectomy Using Accurate Preoperative Imaging and Intraoperative PTH: Tertiary Care Experience. *Indian J. Endocrinol Metab.* 2019;23(3):347-52.
15. Pekkolay Z, Tuzcu S. Importance of parathyroid hormone needle aspiration washout in adenoma localization in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit* 2019:1694-8.
16. Urkan M, Peker YS, Ozturk E. Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism *Acta Endocrinologica (Buc)* 2019;15(2):82-86.
17. Wu B, Haigh PI, Hwang R, Ituarte PHG, Liu ILA, Hahn TJ, et al. Underutilization of Parathyroidectomy in Elderly Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4324-30.
18. Ljunghall S, Hellman P, Rastad J, Akerstro MG. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, diagnosis and clinical picture. *World J Surg* 1991;15:681-7.
19. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;21:171-7.
20. Kandil E, Majid DS, Carson KA, Tufano RP. A Comparison of Outcomes for Younger and Older Adult Patients Undergoing Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Annals of Surgical Oncology.* 2012;19(6):1897-1901.
21. Korwar V, Yuen Chang F, Teasdale E, Suchett-Kaye I, Edwards A, Morgan J. Stepwise Approach for Parathyroid Localisation in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2019;11. doi: 10.1007/s00268-019-05269-4.
22. Wong W, Foo FJ, Lau MI, Sarin A, Kiruparan P. Simplified minimally invasive parathyroidectomy: a series of 100 cases and review of the literature. *R Coll Surg Engl* 2011;93:290-3.
23. Ozbas S, Pain S, Tang T, Wishart GC. Surgical management of primary hyperparathyroidism – results of a national survey. *Ann R Coll Surg Engl* 2003;85:236-41.
24. Fui SL, Bonnichon P, Bonni N, Delbot T, Andre JP, Pion-Graff J, et al. Hyperparathyroidism in octogenarians: A plea for ambulatory minimally invasive surgery under local anesthesia. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016;77(5):600-5.



# Bir Üniversite Hastanesinde Doğum Yapan Annelerin Anne Sütü ve Emzirmeye İlişkin Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi

*Evaluation of Knowledge and Behavior of Mothers Who Gave Birth in a University Hospital Regarding Breast Milk and Breastfeeding*

Fatma Yağmur Evcil<sup>1</sup>, Gülsüm Zoroğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Isparta; <sup>2</sup>Bingöl Merkez Toplum Sağlığı Merkezi, Bingöl, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** Breast milk is the most important component of nutrition in terms of health and development of infants and children. The aim of this study is to determine the level of knowledge of breast milk and breastfeeding of mothers who gave birth in Düzce University Research and Education Hospital.

**Material and Method:** The cross-sectional study was conducted with 137 mothers in the time of December 1, 2018 and December 31, 2018 at Düzce University Research and Education Hospital. The entire population was targeted and 80 (58.3%) mothers were reached. The data collection tool consisted of 'Information and Attitudes on Breastfeeding and Human Milk Questionnaire' which was developed by the researchers and composed of 27 questions and LATCH Breastfeeding Assessment Tool (LATCH). Data was evaluated with SPSS for Windows 22.0 package program. Student-t test, ANOVA, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, Pearson Correlation Analysis, linear regression analysis were used in the data assessment.

**Results:** The mean age of the mothers participating in the study was 28.30±5.22. It was determined that 98.8% of the mothers knew that breastmilk was the ideal nutrient for the baby and 72.5% did not know that breastfeeding immediately after birth reduces postpartum hemorrhage. The mean LATCH scale score of the mothers was 6.64±1.91, and it was found that the scores taken from the scale showed significant differences with previous live birth, breastfeeding experience, type of delivery and receiving anesthesia at delivery ( $p=0.01$ ), ( $p<0.001$ ), ( $p=0.01$ ), ( $p=0.01$ ). In multivariate analysis, it was found that the experience of breastfeeding ( $\beta=1.297$   $p=0.003$ ) and the normal way of delivery ( $\beta=0.919$   $p=0.043$ ) increased breastfeeding success.

**Conclusion:** It is thought that raising the awareness of mothers that they should avoid non-indication C-section is important in order to increase breastfeeding success.

**Key words:** human milk; breastfeeding; breastfeeding success

## ÖZET

**Amaç:** Bebek ve çocukların sağlığı ve gelişmesi yönünden beslenmenin en önemli bileşeni anne sütüdür. Emzirmenin erken dönemde

başlatılması ve başarıyla sürdürülebilmesi anne ve bebek için büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle gebelerin emzirme konusundaki bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde doğum yapan annelerin, anne sütü ve emzirmeye ilişkin bilgi düzeylerini ve bebeklerini emzirme durumlarını belirlemektir.

**Materyal ve Metot:** Kesitsel tipteki çalışmanın evrenini 1 Aralık 2018- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde doğum yapan 137 anne oluşturmuştur. Evrenin tamamına ulaşılması hedeflenmiştir ve 80 (%58.3) anneye ulaşılmıştır. Veri toplama aracı olarak, araştırmacılar tarafından geliştirilen "Anne Sütü ve Emzirmeye İlişkin Bilgi ve Tutumlar Anketi" ve "Emzirme Tanılama Ölçüm Aracı (LATCH)" kullanılmıştır. Veriler SPSS for Windows 22.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde Student-t testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA), Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi, Pearson Korelasyon Analizi, lineer regresyon analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya katılan annelerin yaş ortalamalarının 28,30±5,22 olduğu bulundu. Annelerin %98,8'inin anne sütünün bebek için ideal besin olduğunu bildiği, %72,5'inin doğumdan hemen sonra emzirmenin doğum sonrası kanamayı azalttığını bilmediği belirlendi. Annelerin LATCH ölçek puan ortalamalarının 6,64±1,91 olduğu, ölçekten alınan puanların daha önce canlı doğum yapma durumu, emzirme deneyimi, doğum şekli ve doğumda anestezi alma durumuna göre anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ( $p=0,01$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p=0,01$ ), ( $p=0,01$ ). Yaşayan çocuk sayısı ile ölçekten alınan puan arasında pozitif yönde orta anlamlı korelasyon bulunmuştur. Çok değişkenli analizde emzirme deneyiminin olmasının ( $\beta=1,297$ ,  $p=0,003$ ) ve doğum şeklinin normal doğum olmasının ( $\beta=0,919$ ,  $p=0,043$ ) emzirme başarısını arttırdığı bulundu.

**Sonuç:** Annelerin endikasyon dışı sezaryen uygulamasından kaçınmaları gerektiği konusunda bilinçlendirilmesinin emzirme başarısının artırılabilmesi için önemli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sezaryen doğum yapan veya emzirme deneyimi olmayan annelere, karşılaşılabilecekleri sorunlar hakkında ayrıntılı bilgi edinebilecekleri ve uygulamalar yapabilecekleri eğitimlerin düzenlenmesi emzirmenin sağlıklı bir şekilde başlaması ve sürdürülebilmesi yönünden önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** anne sütü; emzirme; emzirme başarısı

**İletişim/Contact:** Fatma Yağmur Evcil, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye • **Tel:** 0506 326 18 87 • **E-mail:** fyagmuro@gmail.com • **Geliş/Received:** 22.01.2020 • **Kabul/Accepted:** 03.07.2020

**ORCID:** Fatma Yağmur Evcil, 0000-0001-6888-842X • Gülsüm Zoroğlu, 0000-0002-6142-294X

## Giriş

Yeterli, dengeli beslenme bireylerin ve toplumun sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Bebeklerin, çocukların sağlığı ve gelişimi açısından bakıldığında ise yeterli ve dengeli beslenmenin en önemli bileşeni anne sütüdür. Bu nedenle emzirme, bir insan hakkı olarak kabul görülmüştür. Bebeklere gerekli olan tüm besin elementlerini sağlayan ve bebeklerin ilk aşısı olarak tanımlanan anne sütü bebeklerin hastalıklardan korunması için büyük önem taşımaktadır<sup>1,2</sup>.

Anne sütü kolaylıkla kullanılabilen, düşük maliyetli, güvenli bir besindir. Dünya çapında çocuk ölümlerinin başlıca iki nedeni olan diyare ve pnömoni gibi yaygın hastalıklardan bebekleri korumaya yardımcı olan antikorlar içerir. Emzirme; çocuklar için erken dönem yararların ötesinde yaşam boyu iyi bir sağlık için de önemlidir. Bebekliğinde emzirilen ergen ve yetişkinlerin fazla kilolu/obez olma olasılığı daha düşüktür, tip 2 diyabet olma olasılıkları daha azdır ayrıca zeka testlerinde daha iyi performans gösterirler. Emzirme aynı zamanda kadınlarda meme ile over kansinomu riskinin azalmasına neden olur<sup>3,4</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bebeklerin ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenmesini, altıncı aydan sonra ise ek gıdalara başlanarak emzirmenin iki yaşına kadar sürdürülmesini önermektedir. Ayrıca DSÖ'nün 2018 yılında yayınladığı raporda, emzirmenin doğum sonrası ilk saat içinde başlatılmasının bebeğin sağlığı açısından büyük önem taşıdığı ve hayat boyu sürecek faydaları olduğu belirtilmiştir. Emzirmenin tüm bu faydalarına rağmen dünya genelinde yaklaşık her 3 bebekten 2'si 6 ay boyunca sadece anne sütü ile beslenmemektedir<sup>5,6</sup>. 2018 TNSA Türkiye örnekleme verilerine göre 6 aydan küçük bebeklerin %41'i sadece anne sütü ile beslenmiştir<sup>7</sup>.

Emzirmenin taşıdığı büyük önem nedeniyle annelerin emzirme başarısının, emzirme ve anne sütüyle ilgili bilgi düzeylerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde doğum yapan annelerin anne sütü ve emzirmeye ilişkin bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

## Materyal ve Metod

Kesitsel tipteki çalışmanın evrenini 1 Aralık 2018–31 Aralık 2018 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde gebelik haftası 37–42 arasında iken konjenital hastalığı olmayan bebek doğurmuş olan, 18 yaşından büyük, Türkçe

konusabilen, bebeği 2500 gramın üzerinde doğan ve emzirmeye engel kronik hastalığı olmayan anneler oluşturdu. Bu ölçütleri karşılamayan ve bebeği sağlık sorunları nedeniyle yenidoğan servisine sevk edilen anneler çalışmaya dahil edilmedi. Katılma kriterlerini karşılayan 137 annenin tamamına ulaşılmaması hedeflendi, ayrıca örneklem seçim yöntemine başvurulmadı ve 80 (%58,3) anneye ulaşıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden annelere anne sütü ile emzirmeye ilişkin bilgilerini ve uygulamalarını belirlemek amacıyla araştırmacılar tarafından literatür yararlanılarak geliştirilen “Anne Sütü ve Emzirmeye İlişkin Bilgi ve Tutumlar Anketi” ile emzirmeyi değerlendirmek amacıyla “Emzirme Tanılama Ölçüm Aracı (LATCH)” uygulandı.

Anket formu, annenin sosyodemografik özellikleri, babanın sosyodemografik özellikleri, doğum öyküsü, daha önce emzirmeye ilgili bilgi alıp almadığı, bebeğin ilk kez ne zaman anne sütü aldığı, bebeği ne kadar süre emzirmeyi planladığı, bebeğin kaç kilo doğduğu ile ilgili on yedi soru ile annenin anne sütü ve emzirmeye ilişkin bilgilerini, tutumlarını ölçen on soru içermekteydi.

LATCH Emzirme Tanılama Ölçüm Aracı 1993 yılında Oregon'da geliştirilmiştir. Ölçek her maddenin 0–2 puan ile değerlendirildiği beş maddeden meydana gelmektedir. Bu maddeler; memeyi tutma, bebeğin yutma hareketlerinin görülmesi/duyulması, meme ucunun tipi, annenin meme ve meme ucuna dair rahatlığı, bebeği tutma pozisyonu olarak sıralanmaktadır. Ölçeğin 1997 yılında yapılan orijinaline ilişkin güvenilirlik çalışması sonucunda bağımsız gözlemciler arası uyumu %94,4 olarak bulunmuştur. Türkçe güvenilirlik çalışması ise 2003 yılında yapılmıştır, ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,95 olarak saptanarak ölçeğin güvenilir ve kullanılabilir bir ölçek olduğu bulunmuştur<sup>8,9</sup>. Ölçeğin kullanılabilmesi için ölçeğin Türkçe güvenilirlik araştırmasını yapan araştırmacıdan e-posta yoluyla izin alındı.

Çalışmanın yapılabilmesi için verilerin toplanması ve emzirmenin gözlenmesi postpartum üç gün içerisinde yapıldı. Çalışmanın yapılabilmesi için Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Başhekimliğinden çalışma izni, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden 2018/175 sayılı etik kurul onayı alındı. Verilerin toplanabilmesi için katılımcılardan yazılı onam formu alındı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk

testi, Çarpıklık-baskılık değerleri ve histogram grafikleri ile incelendi. Normal dağılıma uygun veriler için parametrik testler, normal dağılıma uygun olmayan veriler için parametrik olmayan testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma ve standart hata değerleri verildi. İki grubun karşılaştırıldığı durumlarda bağımsız gruplarda t-testi, Mann-Whitney U testi ikiden fazla grubun karşılaştırıldığı durumda tek yönlü varyans analizi, Kruskal Wallis testi uygulandı. Korelasyon katsayısı normal dağılıma uygun veriler için Pearson testi ile normal dağılıma uymayan veriler için Spearman testi ile hesaplandı. LATCH ölçek puanlarını etkileyen değişkenlerin etki derecelerini belirlemek üzere çoklu doğrusal regresyon analizi uygulandı. LATCH ölçek puanı bağımlı değişken; daha önce canlı doğum yapma durumu, emzirme deneyimi, doğum şekli, doğum sırasında anestezi alma durumu bağımsız değişken olarak geriye dönük (backward) eleme yöntemiyle çoklu doğrusal regresyon analizine alındı.  $p < 0,05$  değeri istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Araştırmaya katılan kadınların yaş ortalaması  $28,30 \pm 5,22$  idi; %35'i lise, %35'i yükseköğretim mezunuydu. Eşlerin eğitim durumuna bakıldığında ise %22,5'i lise, %51,2'si yükseköğretim mezunuydu. Katılımcıların %75'i ev hanımı, %10'u işçi, %7,5'i öğretmen ve memurdu. Kadınların eşlerinin mesleğine bakıldığında %57,5'i işçi, %10'u serbest meslek, %8,8'i esnaftı. Araştırmaya katılanların %72,5'i kentsel alanda, %77,5'i çekirdek ailede yaşamaktadır. Daha önce canlı doğum yapanlar araştırma grubunun %73,8'ini oluşturmaktaydı, yaşayan çocuk ortanca sayısı 2 idi (min: 1, max: 6). Daha önce emzirme deneyimi olanlar %66,3, emzirmeyle ilgili bilgi alanlar %70 oranındaydı. Katılımcıların %51,2'si sağlık personelinde, %23,8'i televizyon-internet, %12,5'i aile-arkadaştan, %6,3'ü kitap-dergiden emzirmeyle ilgili bilgi edinmişti. Annelerin %48,8'i normal vajinal doğum, %51,2'si sezaryen ile doğum yapmışlardı. %46,5'i anestezi almamışken, %12,5'i genel, %37,2'si spinal anestezi almışlardı. Katılımcıların bebeklerinin doğum kilo ortalaması  $3,324 \pm 42$  gramdı. Doğumdan sonra ilk kez anne sütü alma zamanlarına bakıldığında bebeklerin %42,5'i ilk 1 saat içinde, %57,5'i 1 saatten sonra ancak ilk gün içinde anne sütü almışlardı. Doğum şekline göre ilk kez emzirme zamanına bakıldığında, normal doğum yapan annelerin %64,1'inin, sezaryenle doğum yapan annelerin %22'sinin bebeklerini ilk saat içinde emzirdikleri tespit edildi. Normal doğum yapan annelerin bebeklerini

ilk bir saat içinde emzirme oranı sezaryen doğum yapan annelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Annelere bebeklerini ne kadar süreyle emzirmeyi düşündüğü sorulduğunda %10'u 1 yıl, %50'si 2 yıl, %10'u 3-4 yıl, %13,8'i ne kadar emmek isterse, %2,5'i sütü yettiği sürece cevabını vermişlerdi. Katılımcılara anne sütü ve emzirmeyle ilgili sorular yöneltilmişti. En yüksek doğru yanıtlanan (%98,8) önerme anne sütünün bebek için en ideal besin olduğu ve her bebeğe özel bileşimde olduğu önermesiydi. Doğru yanıtı en az bilinen (%27,5) önerme ise doğumdan hemen sonra emzirmenin doğum sonrası kanama miktarını azalttığı önermesiydi. Annelerin bu önermeleri doğru yanıtlama durumları Tablo 1'de gösterildi.

Annelerin emzirme başarısını değerlendirmek için kullanılan LATCH Emzirme Tanılama ölçeğinden alınan ortanca puan 7,00 (min: 2, max: 10) olarak bulundu. LATCH ölçek puanlarının anne eğitim ile eş eğitim durumu, anne mesleği ile eş mesleği, yaşanan yer, aile tipi, daha önce emzirmeyle ilgili bilgi alma durumu, ilk kez anne sütü alma zamanı, bebeğin emzirilmesi planlanan süre, anestezi türü, bilgi sorularını bilme/bilmeme durumlarına göre anlamlı fark göstermediği bulundu ( $p > 0,05$ ). LATCH puanları ile yaşayan çocuk sayısının korelasyon analizinde pozitif yönde orta düzeyde anlamlı  $r = 0,405$ ,  $p < 0,001$  ilişki olduğu görüldü. LATCH ölçek puanlarının sosyodemografik özelliklere göre dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

LATCH ölçek puanları daha önce canlı doğum yapan annelerde, emzirme deneyimi olan annelerde, normal doğum yapan annelerde ve doğumda anestezi almayan annelerde anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0,01$ ), ( $p < 0,001$ ), ( $p = 0,01$ ), ( $p = 0,01$ ). Ölçekten alınan puanların emzirme öyküsü ve doğum öyküsüne göre dağılımları Tablo 3'de gösterildi.

İkili analizlerde LATCH puanları bağımlı değişkeni ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanan bağımsız değişkenler (daha önce canlı doğum yapma durumu, emzirme deneyimi, doğum şekli, doğum sırasında anestezi alma durumu) kullanılarak çoklu doğrusal regresyon modeli oluşturuldu ve Backward yöntemi kullanılarak çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. Oluşturulan modelin sonucunda LATCH puanlarındaki toplam varyansın %15,4'ünü açıkladığı saptandı. Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda emzirme deneyimi ile doğum şeklinin LATCH puanları üzerinde önemli değişkenler olduğu görüldü. Backward yöntemiyle oluşturulan son modele ait özellikler Tablo 4'de gösterildi.



**Tablo 1.** Anne sütü hakkında bilgi sorularına doğru cevap verme durumu

Bilgiler	Biliyor n (%)	Bilmiyor n (%)
Anne sütü bebek için en ideal besindir. Her bebeğe özel bileşimde salgılanır.	79 (%98,8)	1 (%1,3)
Anne sütü ilk altı ay tek başına verilmelidir, ek besinlerle birlikte de en az 2 yaşına kadar emzirmek gereklidir.	74 (%92,5)	6 (%7,5)
Bebeklerin 6 aylığa kadar sıcak havalarda bile diğer sulu içeceklerle gereksinimleri yoktur	51 (%63,7)	29 (%36,3)
Anne sütü bebeğin ishalden ve zatüreden korunmasına yardımcı olur.	67 (%83,8)	13 (%16,3)
Doğru emzirme için bebek ağızını açtığında, bebeğin ağızına bolca memenin kahverengi kısmını doldurmak gerekir.	71 (%88,8)	9 (%11,3)
Anne sütünün ilk süt (kolostrum) olarak bilinen kısmı çok faydalıdır ve mutlaka bebeğe vermek gerekir.	77 (%96,3)	3 (%3,8)
Anne sütü ile beslenen bebeklerin ileride tip 2 diyabet olma ve obez olma olasılığı daha düşüktür.	49 (%61,3)	31 (%38,8)
Anne sütü sağıldıktan sonra; oda sıcaklığında 3 saat, buzdolabının rafında 3 gün, derin dondurucuda 3 ay saklanabilir.	46 (%57,5)	34 (%42,5)
Emzirme gebelikten koruyucu olmayabilir, emzirirken gebe kalmak istemiyorsanız ek bir doğum kontrol yöntemi kullanılması gerekir.	65 (%81,3)	15 (%18,8)
Doğumdan hemen sonra emzirme doğum sonrası kanama miktarını azaltır.	22 (%27,5)	58 (%72,5)

**Tablo 2.** LATCH ölçek puanlarının sosyodemografik özelliklere göre dağılımı

Değişkenler	n (%)	LATCH puan ortalamaları ± SE	p	
Yaş	≤28 yaş	47 (55,8)	6,68±0,29	0,922*
	>28 yaş	36 (41,9)	6,63±0,33	
Eğitim Durumu	Ortaokul mezunu ve altı	27 (%31,4)	7,08±0,32	0,516***
	Lise mezunu	29 (%33,7)	6,50±0,40	
	Yükseköğretim mezunu	30 (%34,9)	6,34±0,37	
Eş Eğitim Durumu	Ortaokul mezunu ve altı	23 (%26,7)	6,63±0,52	0,166***
	Lise mezunu	21 (%24,4)	7,33±0,39	
	Yükseköğretim mezunu	41 (%47,7)	6,30±0,28	
Meslek	Ev hanımı	66 (%76,7)	6,70±0,23	0,451**
	İşçi	8 (%9,3)	7,25±0,83	
	Memur ve öğretmen	6 (%7)	5,83±0,79	
	Diğer	6 (%7)	6,00±0,94	
Eş meslek	İşçi	51 (%59,3)	6,84±0,28	0,594**
	Serbest meslek	9 (%10,5)	7,00±0,42	
	Şoför	6 (%7)	6,66±0,95	
	Öğretmen ve memur	6 (%7)	6,20±0,96	
	Esnaf	7 (%8,1)	6,28±0,91	
	Diğer	7 (%8,1)	5,57±0,57	
Yaşanılan Yer	Kır	24 (%27,9)	7,22±0,35	0,129*
	Kent	62 (%72,1)	6,42±0,26	
Aile Tipi	Çekirdek aile	65 (75,6)	6,54±0,24	0,463*
	Geniş aile	21 (24,4)	7,00±0,45	

SE=Standart Hata, \*Mann-Whitney U, \*\*Kruskal-Wallis, \*\*\*One Way ANOVA

**Tablo 3.** LATCH ölçek puanlarının emzirme öyküsü ve doğum öyküsüne göre dağılımı

Değişkenler	n (%)	LATCH puan ortalamaları ± SE	p	
Daha önce canlı doğum yapma	Evet	59 (%73,8)	6,94±0,24	0,010*
	Hayır	21 (%26,3)	5,75±0,41	
Emzirme deneyimi	Evet	53 (%66,3)	7,13±0,25	<0,001*
	Hayır	27 (%33,8)	5,65±0,33	
Doğum şekli	Normal vajinal	39 (%48,8)	7,18±0,28	0,011*
	Sezaryen	41 (%51,2)	6,14±0,29	
Doğum sırasında anestezi alma	Hayır	39 (%48,8)	7,18±0,28	0,011*
	Evet	41 (%51,2)	6,14±0,29	
Emzirmeyle ilgili bilgi alma	Hayır	56 (%70)	6,60±0,24	0,615*
	Evet	24 (%30)	6,75±0,44	
İlk emzirme zamanı	Doğumdan sonraki ilk bir saat içinde	34 (%42,5)	6,63±0,32	0,952*
	Doğumdan sonraki 1–24 saat içinde	46 (%57,5)	6,65±0,29	

SE=Standart Hata, \*Mann-Whitney U, \*\*Kruskal-Wallis, \*\*\*One Way ANOVA

**Tablo 4.** Çoklu regresyon analizi sonuçlarına göre LATCH ölçek puanını anlamlı olarak etkileyen özellikler

Değişkenler	B	SE	p	VIF
Emzirme Deneyimi (0=yok, 1=var)	1,297	0,420	0,003	1,029
Doğum Şekli (0=sezaryen, 1=normal)	0,919	0,397	0,043	1,029

Adjusted R<sup>2</sup>=0,154 Durbin-Watson=1,685

## Tartışma

Ülkemizde emzirmenin yaygın olduğu bilinen bir gerçektir, TNSA 2018 Türkiye örnekleme verilerine göre tüm çocukların %98'i hayatlarının bir döneminde anne sütü almıştır fakat emzirmenin uzmanlarca önerilen şekilde devam ettirilmesinde benzer sonuçlar görülmemektedir. TNSA 2013 verilerine göre sadece anne sütüyle beslenme ortanca süresi 1,2 ay bulunmuştur. TNSA 2018 Türkiye örnekleme verilerinde ise sadece anne sütüyle beslenme ortanca süresi 1,8 ay olarak bulunmuştur<sup>7,10</sup>.

DSÖ bebeklerin ilk altı ay yalnızca anne sütü ile beslenmesini ve emzirmenin iki yaşına kadar devam ettirilmesini önermektedir<sup>5</sup>. Bu çalışmada annelerin bebeklerini ne kadar süreyle emzirmeyi planladıkları sorulmuş ve annelerin %72,5'i bebeklerini iki yıl ve üzerinde, %13,8'i bebek emmek istediği sürece, %2,5'unun ise sütü yettiği sürece emzirmeyi planladıkları görülmüştür. Başka bir çalışmada annelerin %52,2'sinin bebek emdiği sürece, %14,1'inin iki yıl, %9,8'inin ise sütü yettiği sürece bebeklerini emzirmeyi planladıkları bulunmuştur<sup>11</sup>. TÜİK, 2016 verilerine göre ise 19–24 ay arası anne sütü ile beslenen bebeklerin oranı %21,2 ve 25 ayın üzerinde anne sütü alan bebeklerin oranı %6,1 olarak saptanmıştır<sup>12</sup>. Annelerin planladıkları süre ile uygulamada görülen süreler arasındaki bu farklılığın nedeni annelerin iki yıl ve üzerinde emzirme konusunda istekli olması fakat karşılaşılan zorluklar nedeniyle emzirmenin iki yıldan daha az sürmesi olabilir.

Emzirmenin erken dönemde başlatılması, emzirmenin sağlıklı bir şekilde devam etmesi ve anne bebek ilişkisi açısından büyük önem taşımaktadır<sup>13–15</sup>. Bu çalışmaya katılan annelerin %42,5'inin bebeklerini doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirdikleri ve annelerin tümünün bebeklerini doğumdan sonraki ilk yirmi dört saat içinde emzirdikleri görülmüştür. İstanbul'da yapılan bir çalışmada ise annelerin bebeklerini ilk yarım saat içinde emzirme oranı %30, ilk bir saat içinde emzirme oranı %40, ilk yirmi dört saat içinde emzirme oranı %95 olarak bulunmuş, Trabzon'da yapılan bir çalışmada ise ilk yarım saat içinde emzirme oranı %45,6 ve ilk bir saat içinde emzirme oranı %70,8 olarak bulunmuştur<sup>16,17</sup>. Balıkesir'de yapılan bir çalışmada ise ilk bir saat içinde emziren annelerin oranı %42,8 olarak, Muş'ta yapılan bir çalışmada ise ilk yarım saat içinde emziren annelerin oranı %15 ve ilk bir saat içinde emziren annelerin oranı %32,9 olarak bulunmuştur<sup>18,19</sup>. Çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar annelerin eğitim

durumları arasındaki farklılıktan, bebeklerin doğum şekillerinden ve bölgesel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Doğum şekline göre ilk kez emzirme zamanına bakıldığında, normal doğum yapan annelerin %64,1'inin, sezaryenle doğum yapan annelerin %22'sinin bebeklerini ilk saat içinde emzirdikleri bulundu. Normal doğum yapan annelerin bebeklerini ilk bir saat içinde emzirme oranı sezaryen doğum yapan annelerin bebeklerini ilk bir saat içinde emzirme oranına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde 2005 yılında yapılmış olan bir çalışmada ve 2018 yılında yapılan bir çalışmada normal doğum yapan kadınların ilk bir saatte emzirme oranı sezaryen doğum yapanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>20,21</sup>. Bu durum sezaryen doğum yapan veya yapması planlanan kadınlara sezaryen doğumun emzirmeye engel olmadığı anlatılmasının ve bu grupta yer alan kadınları emzirmeye motive edecek eğitimler düzenlenmesinin önemli olduğunu düşündürmüştür.

Araştırma kapsamında annelerin emzirme ve anne sütü ile ilgili önemli konular hakkında bilgi sahibi olup olmadıklarına bakılmıştır. Annelerin %98,8'inin anne sütü bebek için en ideal besin olduğunu ve her bebeğe özel bileşimde olduğunu bildiği görüldü. Annelere yöneltilen "Anne sütü ilk altı ay tek başına verilmelidir, ek besinlerle birlikte de en az iki yaşına kadar emzirmek gereklidir." önermesini doğru olarak yanıtlayan annelerin oranı ise %92,5 olarak bulundu. Buna karşın bebeklerin altı aya kadar sıcak havalarda bile diğer sulu içeceklerle gereksinimleri olmadığını bilen annelerin oranı %63,7 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada da bu çalışmadakine benzer şekilde çalışmaya katılan gebelerin tamamının bebek için en iyi besinin anne sütü olduğunu bildiği bulunmuştur<sup>22</sup>. 2019 yılında yapılan bir çalışmada postpartum dönemdeki kadınların %20,6'sı "Su bebeğe ilk altı ay verilmeli mi?" sorusunu evet olarak yanıtlamış, kadınların 88,6'sı da "Sadece anne sütü ne kadar süre verilmelidir?" sorusunu doğru yanıtlamıştır<sup>23</sup>. Farklı bir çalışmada ise araştırmaya katılan annelerin %90'ı sadece anne sütü verilmesi gereken süreyi doğru bilmıştır<sup>24</sup>. Tüm bu veriler, annelerin anne sütünün önemine dair bilgilerinin olduğunu fakat "sadece anne sütü" kavramını olduğundan farklı algıladıklarını ve bebeklerine su içerseler dahi sadece anne sütüyle beslediklerine inandıklarını düşündürmüştür.

Çalışmaya katılan annelerin %96,3'ü anne sütünün ilk süt (kolostrum) olarak bilinen kısmının çok faydalı olduğunu ve mutlaka bebeğe vermek

gerektiğini belirten önermeyi doğru olarak yanıtlamıştır. Kahramanmaraş'ta yapılan bir çalışmada araştırma grubundaki gebelerin %85,5'i kolostromun bebeğe verilmesi gerektiğini bilmıştır<sup>25</sup>. Başka bir çalışmada annelerin %77,3'ü bebeğe kolostrom verilmesi gerektiğini ifade etmiştir<sup>26</sup>. Çalışmalar arasındaki bu farklı sonuçlar çalışmalara katılan annelerin eğitim düzeyleri arasındaki farktan kaynaklanıyor olabilir. Annelerin sadece 27,5'i doğumdan hemen sonra emzirmenin doğum sonrası kanama miktarını azalttığını bilmıştır. Gebelerle yapılan bir çalışmada da emzirmenin doğum sonrası kanamayı azalttığını bilenlerin oranı %21 olarak bulunmuştur<sup>27</sup>. Bu çalışmada annelerin, anne sütünün bebekle ilişkili olan yararlarını, kendi sağlıkları ile ilişkili yararlarından çok daha yüksek oranda bildikleri görülmüştür. Anneler emzirme eyleminin kendi sağlıklarına yapacağı katkılar konusunda yeterli bilgiye sahip olurlarsa bebeklerini emzirmeye daha fazla motive olabilirler. Bu nedenle emzirme ile ilgili eğitimlerde emzirmenin annenin sağlığıyla ilişkili olan yönünün anlatılması büyük önem taşımaktadır.

Annelerin emzirme başarısını değerlendirmek için kullanılan LATCH Emzirme Tanılama ölçeğinden alınan ortalama puan  $6,64 \pm 1,91$  olarak bulunmuştur. Aynı ölçekle yapılan ve benzer puan ortalamasına ulaşılan çalışmalar olduğu gibi bu çalışmadan daha yüksek puan ortalamalarına ulaşılan çalışmalarda bulunmaktadır. İzmir'de yapılan bir çalışmada annelerin LATCH Emzirme Tanılama Ölçeği'nden aldıkları puan ortalamaları  $8,40 \pm 1,77$  olarak bulunmuştur<sup>28</sup>. İstanbul'da yapılan bir çalışmada puan ortalaması  $7,75 \pm 1,95$ , Almanya'da yapılan bir çalışmada emme problemi olmayan bebeklerin annelerinin ölçekten aldığı puan ortalaması  $8,02 \pm 1,70$  olarak bulunmuştur<sup>29,30</sup>. Bu farklılığın çalışma tasarımlarından ve çalışmaya katılan kişilerin sosyokültürel farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada daha önce canlı doğum yapan annelerin ölçekten aldıkları puanlar daha önce canlı doğum yapmayan annelere göre ve emzirme deneyimi olan annelerin ölçekten aldıkları puanlar emzirme deneyimi olmayan annelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca yaşayan çocuk sayısı ile emzirme başarısı arasında pozitif yönlü orta anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. İnce ve arkadaşlarının aynı ölçeği kullanarak yaptığı çalışmada da emzirme deneyimi olan anneler ile üç ve üzerinde çocuğu olan annelerin emzirme başarıları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur<sup>31</sup>. Başka

bir çalışmada da daha önce çocuk sahibi olmanın ve emzirme deneyiminin olmasının emzirme başarısını anlamlı olarak arttırdığı bulunmuştur<sup>32</sup>. Yapılan başka bir çalışmada da iki ve üzeri yaşayan çocuğu olan annelerin emzirme başarısı yaşayan bir çocuğu olan annelere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>33</sup>.

Bu çalışmada emzirmesi başarısını arttıran bir faktörde annenin normal doğum yapması olarak bulunmuştur. Literatürde benzer şekilde normal doğum yapan annelerin ölçekten aldıkları puanların sezaryen doğum yapan annelere göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu çalışmalar yer almaktadır<sup>34,35</sup>. Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmaya katılan annelerin emzirme başarısının annenin önceki emzirme deneyimi ve doğum şekliyle ilişkili olduğu görüldü. Annelerin endikasyon dışı sezaryen uygulamasından kaçınmaları gerektiği konusunda bilinçlendirilmesinin emzirme başarısının artırılabilmesi için önemli olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sezaryen doğum yapan veya emzirme deneyimi olmayan annelere, karşılaşılabilecekleri sorunlar hakkında ayrıntılı şekilde bilgi edinebilecekleri ve uygulamalar yapabilecekleri eğitimlerin düzenlenmesi emzirmenin sağlıklı bir şekilde başlaması ve sürdürülebilmesi yönünden önem taşımaktadır.

### *Araştırmanın Sınırlılıkları*

Bu çalışma belirlenen tarihlerde ve belirlenen hastanede doğum yapan anneler ile yapılmıştır bu nedenle sonuçlar genellenemez. Ayrıca çalışma kriterlerini karşıladığı halde ağrısı olması nedeniyle çalışmayı kabul etmeyen, araştırmacıyla birlikte planlanan zamandan farklı bir zamanda bebeklerini emziren annelerden veri toplanamamıştır.

### **Kaynaklar**

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi. Emzirme Danışmanlığı El Kitabı. Ankara: 2015:5-8.
2. Bosi ATB. Bebek Beslenmesi. In: Güler Ç, Akın, L. ed. Halk Sağlığı Temel Bilgiler Cilt III. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2012:1273-80.
3. WHO.10 facts on breastfeeding, <https://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/en>; 2017 [Erişim tarihi 12.01.20].
4. Demirhindi H. Beslenme. In: Akbaba M. ed, Temel Halk Sağlığı. Adana: Akademisyen, 2017:293.
5. WHO. Breastfeeding, <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/> [Erişim tarihi 21.01.20].

6. World Health Organization, UNICEF. Capture The Moment-Early initiation of breastfeeding: The best start of every newborn. Newyork; 2018:7-8.
7. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
8. Yenal K, Okumuş H. LATCH emzirme tanımlama aracının güvenilirliğini inceleyen bir çalışma. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2003;5(1):38-44.
9. Adams D, Hewell S. Maternal and professional assessment of breastfeeding. J Hum Lact 1997;13(4):279-283.
10. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014), "2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması". Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
11. Eker A, Yurdakul M. Annelerin bebek beslenmesi ve emzirmeye ilişkin bilgi ve uygulamaları. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2006; 15(9):158-163.
12. Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK). Türkiye Sağlık Araştırması 2016. [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1095](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095). [Erişim tarihi 12.01.20].
13. Klaus M, Mother and infant: early emotional ties. Pediatrics 1998;102(Supplement E1):1244-46.
14. Righard, L, Alade MO. Effect of delivery room routines on success of first breast-feed. The Lancet 1990;336(8723):1105-7.
15. Widström AM, Wahlberg V, Matthiesen AS, Eneroth P, Uvnäs-Moberg K, Werner S et al. Short-term effects of early suckling and touch of the nipple on maternal behaviour. Early human development 1990;21(3):153-63.
16. Hamilçikan, Ş, Polat, Y, Can E, Erol M, Gayret ÖB, Yiğit, Ö. Evaluation of the Knowledge and Attitude Changes of Mothers in Neonatal Care. The Journal of Pediatric Research 2017;4(2):46-52.
17. Çalık, KY, Çetin FC, Erkaya, R. Annelerin emzirme konusunda uygulamaları ve etkileyen faktörler. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2017;6(3):80-91.
18. Kışoğlu AN, Tüfekçi F, Karadağ N, Başkurt S. Balıkesir Merkez 6 Nolu Sağlık Ocağı Bölgesinde Çocuk Sahibi Annelerin Emzirmeleri Hakkında Bir Araştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1999;6(4):47-50.
19. Derin DÖ, Erdoğan A. Annelerin Bebeklerini Emzirme Uygulamalarının İncelenmesi: Muş İli Örneği. Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences 2018;3(1):1-13.
20. Ünsal H, Atlıhan F, Özkan H, Targan Ş, Hassoy H. Toplumda anne sütü verme eğilimi ve buna etki eden faktörler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48(3):226-33.
21. Ahi S, Borlu A, Balci, E, Günay, O. Bebek Dostu Bir Hastanede Doğum Yapan Annelerin Doğumdan Sonra İlk Bir Saatte Emzirmeye Başlama Durumları ve İlişkili Faktörler. Ahi Evran Tıp Dergisi 2019;3(2):41-7.
22. Elkin, N, Ören MM, Demirel A, Önal AE. Bir aile sağlığı merkezine başvuran gebelerin anne sütü ve emzirmeye ilişkin bilgi ve tutumları. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2015;2(24):41-8.
23. Dengi, ASD, Çakmak S. Postpartum dönemdeki annelerin emzirme ve anne sütünün önemi hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2019;23(1):9-19.
24. Bostancı G, İnal S. Bebek Dostu Özel Bir Hastanede Doğum Yapan Annelerin, Emzirmeye İlişkin Bilgi Düzeylerinin ve Bebeklerini Emzirme Durumlarının Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi 2015;2(3):260-70.
25. Tatar GM, Günay O. Kahramanmaraş İl Merkezindeki Gebelerin Emzirme Konusundaki Bilgi Ve Tutumları. Sağlık Bilimleri Dergisi 2009;18(3):175-86.
26. Görgen Ö, İleti S, Altun A, Darkinoğlu D, Aslan Ö, Gökmen Z, Keçelgil HT. Bir çocuk hastanesine başvuran 0-12 aylık bebeklerin annelerinin anne sütü ile ilgili bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Göztepe Tıp Dergisi 2007;22(4):124-7
27. Pektaş MK, Mutlu FM. Gebe Kadınların Emzirme ve Anne Sütü Konusundaki Bilgilerinin, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. Gazi Medical Journal 2016;27(3).
28. Yenal K, Aluş Tokat M, Ozan YD, Çeçe Ö, Abalı FB. Annelerin Emzirme Özyeterlilik Algıları İle Emzirme Başarıları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi 2013;10(2):14-9.
29. Tezergil B. Doğum sonu dönem annelerin emzirmeye ilişkin düşünceleri ve uygulamaları. [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü;2007.
30. Schlatter SM, Schupp W, Otten JE, Harnisch S, Kunze M, Stavropoulou D, Hentschel R. The role of tongue-tie in breastfeeding problems—A prospective observational study. Acta Paediatrica 2019;108(12):2214-21.
31. İnce T, Aktaş G, Aktepe N, Aydın A. Annelerin emzirme öz-yeterlilikleri ve emzirme başarılarını etkileyen özelliklerin değerlendirilmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi 2017;7(3):183-90.
32. Çelebioğlu A, Tezel A, Özkan H. Bebek Dostu Olan ve Olmayan Hastanelerde Emzirme Durumunun Karşılaştırılması. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2006;9(3):44-51.
33. Örsdemir Ç.(2011). Doğum Sonu Dönemde Annelerin Emzirmeye İlişkin Bilgileri ve Emzirme Davranışlarının Belirlenmesi. [Doktora Tezi]. Lefkoşa: Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2011.
34. Örsdemir Ç, Koç G. Breastfeeding Knowledge and Behaviors of Postpartum Mothers. SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi 2019;10(2):160-6.
35. Cetisli NE, Arkan G, Top ED. Maternal attachment and breastfeeding behaviors according to type of delivery in the immediate postpartum period. Revista da Associação Médica Brasileira 2018;64(2):164-9.



# Tonsillektomi Sonrası Kanaması Olan Hastaların Değerlendirilmesi

## Evaluation of Patients with Hemorrhage after Tonsillectomy

### Buğra Subaşı

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** Tonsillectomy is one of the most common surgical procedures performed by otolaryngologists. Post tonsillectomy hemorrhage (PTH) is still common and serious complications of tonsillectomy. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics of patients who were admitted due to the PTH.

**Material and Method:** We reviewed the records of 367 patients who underwent tonsillectomy in Kilis State Hospital between January 2012 and September 2016. Of 367 patients undergoing tonsillectomy, 19 (5.2%) developed secondary hemorrhage. All patients were evaluated for age, gender, method of tonsillectomy, bleeding etiology, time of hemorrhage, relationship with the seasons and interventions applied.

**Results:** There was no primary hemorrhage, 19 patients were admitted with secondary hemorrhage. In 19 patients who had secondary hemorrhage, 10 patients (52.6%) were male, 9 (47.4%) patients were female and mean age was 11.15 (4–33 years). PTH occurred in 4 (8%) of 50 adult patients and 15 (4.7%) of 317 children patients. Patients were operated with cold knife tonsillectomy method by the same surgeon. Secondary hemorrhage was recorded most frequently on postoperative day 7 in 6 (31.6%) patients. PTH was observed mainly in autumn (42.1%) and spring (26.3%) seasons. The cause of hemorrhage could only be demonstrated in six child patients (tonsil bed infection in one patient, hard and sharp food consumption in four patients, acidic beverage consumption in one patient). Hemorrhage was controlled in 15 (78.9%) patients using conservative methods. In 4 (21.1%) patients hemorrhage was taken under control in the operating room under general anesthesia.

**Conclusion:** PTH may become life-threatening and all patients with hemorrhage needed close follow up. PTH rates can be higher during autumn season. Physicians should give advice particularly to children about post-operative diet and this may reduce the PTH rates.

**Key words:** tonsillectomy; hemorrhage; complication; diet; season

#### ÖZET

**Amaç:** Tonsillektomi kulak burun boğaz hekimlerinin en sık uyguladığı ameliyatlardan biridir. Tonsillektomi sonrası kanama günümüzde hala sık rastlanan ciddi bir komplikasyondur. Bu çalışmada tonsillektomi sonrası kanama ile kliniğimize başvuran hastaların özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Ocak 2012 ve Eylül 2016 tarihleri arasında Kilis Devlet Hastanesi'nde tonsillektomi operasyonu uygulanan 367 hastanın 19 (%5,2)'unda tonsillektomi sonrası kanama izlendi. Hastalar yaş, cinsiyet, tonsillektomi yöntemi, kanama etiolojisi, kanama günü, mevsim ilişkisi, uygulanan tedavi yöntemleri açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Hiçbir hastada erken dönem kanama izlenmezken, 19 hastanın tamamında geç dönem kanama tespit edildi. Kanaması olan hastaların 10 (%52,6)'u erkek, 9 (%47,4)'u kadın olup yaş ortalaması 11,15 (4–33 yaş arası) yıl idi. Tonsillektomi yapılan 50 erişkin hastanın 4 (%8)'ünde, 317 çocuk hastanın 15 (%4,7)'inde kanama izlendi. Hastaların hepsi aynı cerrah tarafından soğuk bıçak yöntemiyle ameliyat edildi. Tonsillektomi sonrası kanama en sık 7. günde toplam 6 (%31,6) hastada izlendi. Mevsim ilişkisine bakıldığında en sık kanamanın sonbahar (%42,1) ve ilkbahar (%26,3) mevsimlerinde meydana geldiği görüldü. Kanama nedeni yalnızca 6 çocuk hastada (bir hastada tonsil yatağı enfeksiyonu, dört hastada sert ve keskin yiyecek tüketimi, bir hastada asitli içecek tüketimi) belirlenebildi. 15 (%78,9) hastanın kanaması konservatif yöntemlerle, 4 (%21,1) hastanın kanaması genel anestezi altında ameliyathane şartlarında durduruldu.

**Sonuç:** Tonsillektomi sonrası kanamalar hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir, bu sebeple kanamayla gelen tüm hastalar yakın takip edilmelidirler. Tonsillektomi sonrası kanama oranlarının sonbahar mevsiminde yüksek olabileceği bilinmelidir. Hekimlerin özellikle çocuk hastaları tonsillektomi sonrası diyet konusunda bilgilendirmeleri kanama oranlarını azaltabilir.

**Anahtar kelimeler:** tonsillektomi; kanama; komplikasyon; diyet; mevsim

**İletişim/Contact:** Buğra Subaşı, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye • **Tel:** 0505 637 44 08 • **E-mail:** drbugrasubasi@hotmail.com • **Geliş/Received:** 05.02.2020 • **Kabul/Accepted:** 05.06.2020

**ORCID:** Buğra Subaşı, 0000-0002-7666-612X

## Giriş

Tonsillektomi en sık uygulanan kulak burun boğaz (KBB) cerrahi prosedürlerinden biridir<sup>1</sup>. En sık endikasyonları uyku apne sendromu ve tekrarlayan tonsil enfeksiyonları olup sıklıkla çocuklara ve genellikle adenoidektomi ile beraber uygulanır<sup>2</sup>. Postoperatif kanama ciddidir ve hayatı tehdit edebilen bir komplikasyondur<sup>3</sup>. Hastanın yaşı, cinsiyeti, ameliyat tekniği, ameliyat sırasında hastanın tansiyonu, ameliyat sırasındaki kanama miktarı, operasyon süresi, anestezi ajanları, hemostaz metodları, kronik tonsillitin şiddeti, cerrahın tecrübesi, peritonsiller apse hikayesi, kuagülasyon faktör bozuklukları gibi birçok faktör kanamayla ilişkili bulunmuştur<sup>4,5</sup>. İlk 24 saatte olan kanamalar erken dönem, 24 saatten sonra olan kanamalar geç dönem kanamalar olarak sınıflandırılmaktadır<sup>6</sup>.

## Materyal ve Metot

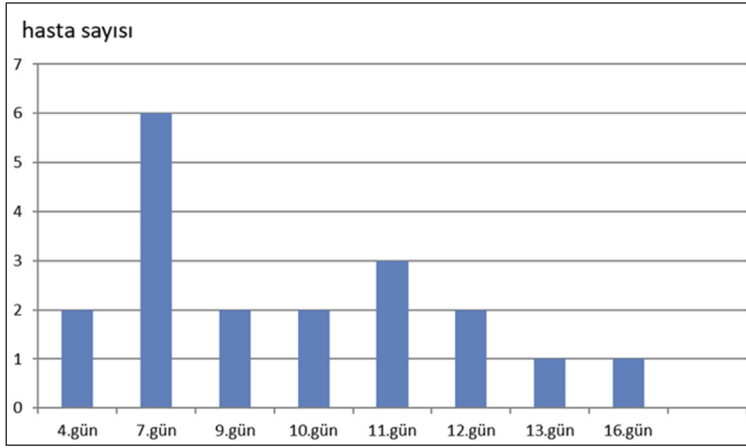
Ocak 2012 ve Eylül 2016 tarihleri arasında Kilis Devlet Hastanesi'nde aynı cerrah tarafından soğuk bıçak yöntemiyle tonsillektomi yapılan 367 hastanın 19 (%5,2)'unda postoperatif kanama izlendi. Tüm hastalarda geç dönem kanama mevcuttu. Hastalardan hemogram, biyokimya, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), INR, kan grubu tahlilleri istendi. Hastalara damar yolu açıldı ve tüm hastalar yatırılarak takip edildi. Hastaların oral alımı kapatıldı. Hastalara antibiyotik, analjezik, mayi tedavisi başlandı. İlk olarak soğuk su gargaraları yaptırıldı. Tonsil lojunda pıhtı olan hastaların pıhtıları temizlendi. Adrenalinli pamuk tamponlar ile bası uygulandı. Tüm bu müdahalelerle kanaması durmayan 4 hastanın genel anestezi altında ameliyathane koşullarında bipolar koterizasyon ile kanaması kontrol altına alındı. Kanaması kontrol altına alınan hastaların 24 saat sonra diyetleri tonsillektomi sonrası 1. gün diyeti şeklinde açıldı. Hiçbir hastada kanama diatezi tespit edilmedi. Sadece bir hastaya kan transfüzyonu uygulandı. Hiçbir hastaya arter ligasyonu ve embolizasyon uygulanmadı.

İstatistiksel analizler SPSS (Windows için SPSS 17.0; IBM, Armonk, NY, USA) istatistik yazılımı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar t test ile değerlendirildi ve p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

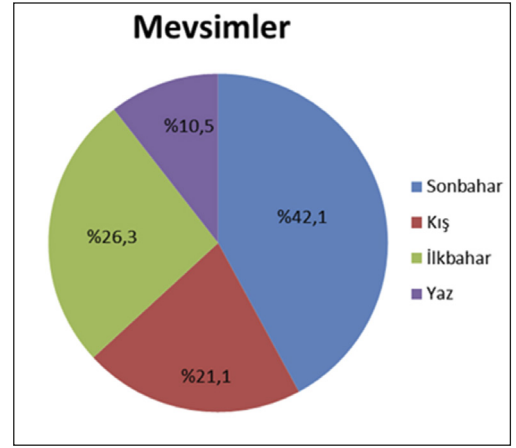
## Bulgular

Kanamayla kliniğimize başvuran hastaların tonsillektomi endikasyonları incelendiğinde; dört erişkin

hastanın kronik tonsillit nedeniyle, altı çocuk hastanın tıkaçıcı uyku apnesi sebebiyle, dokuz çocuk hastanın tekrarlayan tonsillit nedeniyle ameliyat olduğu tespit edildi. Ameliyat sonrası tonsillektomi diyetinin yanı sıra erişkinlere 2x1000 mg/gün Amoksisilin-klavulanat şurup, parasetamol şurup, çocuklara 2x30 mg/kg/gün Amoksisilin-klavulanat şurup ve parasetamol şurup tedavileri verildi. Tonsillektomi sonrası kanaması olan hastaların 10 (%52,6)'u erkek, 9 (%47,4)'u kadın olup yaş ortalaması 11,15 (4–33 yaş arası) yıl idi. On beş (%78,9) tanesi 18 yaş altı çocuk, 4 (%21,1) tanesi 18 yaş üstü erişkin hastaydı. Hepsi aynı merkezde aynı cerrah tarafından soğuk bıçak yöntemiyle opere edildi. 367 hastanın 50 (%13,6) tanesi 18 yaş üstü erişkin hastaydı. Elli erişkin hastanın 4 (%8)'ünde kanama izlendi. 317 (%86,4) hasta 18 yaş altı çocuk hastaydı. 317 çocuk hastanın 15 (%4,7)'inde kanama izlendi. Hastaların iki tanesinde dördüncü gün, altı tanesinde yedinci gün, iki tanesinde dokuzuncu gün, iki tanesinde onuncu gün, üç tanesinde onbirinci gün, iki tanesinde onikinci gün, bir tanesinde onüçüncü gün, bir tanesinde onaltıncı gün kanama izlendi (Şekil 1). Ameliyat sonrası kanamanın en erken 4. gün en geç 16. gün olduğu tespit edildi. En fazla kanama 6 (%31,6) hastayla 7. gün görüldü. Hastaların ameliyat olduğu mevsimler değerlendirildiğinde 68 hastanın ilkbaharda, 108 hastanın yazın, 58 hastanın sonbaharda, 133 hastanın kışın tonsillektomi olduğu izlendi. Hastalara en sık okulların tatil olduğu sömestr ve yaz tatilinde tonsillektomi operasyonu yapıldığı tespit edildi. Tonsillektomi sonrası kanama 8 hasta ile (%42,1) en sık sonbahar mevsiminde, 5 (%26,3) hasta ilkbaharda, 4 (%21,1) hasta ile kışın ve 2 hasta ile (%10,5) yaz mevsiminde izlendi (Şekil 2). 15 (%78,9) hastanın kanaması konservatif yöntemlerle, 4 (%21,1) hastanın kanaması genel anestezi altında ameliyathane şartlarında durduruldu. Kanaması kontrol altına alınan hiçbir hastada ikinci kez kanama görülmedi. 6 hastanın kanama etiolojisi belirlenebildi. Kanama etiolojisinde 2 hastanın şeker yediği (7. gün, 16. gün), 1 hastanın asitli içecek (kola) içtiği (9. gün), 1 hastanın buzlu su içeren keskin buz parçası yuttuğu (12. gün), 1 hastanın sert ekmek yediği (4. gün) izlendi. Ayrıca bir hastada tonsil yatağı enfeksiyonu (7. gün) olduğu tespit edildi. Kanama nedeni belirlenen 6 hastanın hepsi 18 yaş altı çocuk hastalardı. Bu altı hastanın kanaması konservatif yöntemlerle durduruldu. Diğer hastalarda kanama etiolojisi belirlenemedi.



Şekil 1. Tonsillektomi sonrası kanaması olan hasta sayısının günlere göre dağılımı.



Şekil 2. Tonsillektomi sonrası kanama oranlarının mevsimlere göre dağılımı.

## Tartışma

Genel KBB pratiğinde tonsillektomi majör bir cerrahi prosedür olup geçmişi 3000 yıl öncesine dayanmakta ve M. Ö 1000 yılında Hindu tıbbına ait belgelerde bahsedilmektedir<sup>7</sup>. Tonsillektomi endikasyonları arasında sık tekrarlanan tonsillit, peritonsiller abse, malignite şüphesi, apne ile seyreden tonsil hipertrofisi yer alır<sup>8</sup>. Diş, larinks, yumuşak damak ve faringeal duvar travması, zor entubasyon, laringospazm, laringeal ödem, aspirasyon, solunumun bozulması, kardiyak arrest operasyon sırasında gözlenen tonsillektomi komplikasyonlarıdır<sup>9</sup>. Operasyon sonrasında ise mide bulantısı, kusma, ağrı, dehidratasyon, yansıyan kulak ağrısı, pulmoner ödem, velofaringeal yetmezlik, nazofaringeal stenoz, vasküler hasar, subkutan amfizem, juguler ven trombozu, atlantoaksiyel subluksasyon, tat bozuklukları, kalıcı boyun ağrısı gibi komplikasyonlar izlenebilir<sup>10</sup>. Kanama tonsillektomi sonrasında genel anestezi altında revizyon cerrahisi gerektirebilen en önemli komplikasyondur<sup>11</sup>. Tonsillektomi sonrası erken dönem olan kanamaların cerrahi teknikle ilgili olduğu; aspirasyon, laringospazm, kan yutulması ve kan dolaşım kollapsı gibi nedenlerle hayatı daha çok tehdit edeceği bildirilmiştir<sup>6,12</sup>. Bu çalışmada tüm hastalara aynı cerrah tarafından soğuk bıçak yöntemiyle tonsillektomi uygulanmıştır ve hiçbir hastada erken dönem kanama izlenmemiştir. Sekonder kanamalar ilk 24 saatte sonra görülen kanamalar olup rezidüel tonsil dokusu ve enfeksiyonla, yara iyileşmesi sırasında oluşan travmayla, katı gıda alımıyla, primer skar dokusunun ayrılmasıyla ve ya idiyopatik nedenlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>12,13,14,15</sup>. Literatürde sekonder kanama

nedenlerini açıklayan yayınlar incelendiğinde asitli sıvı gıda (bira ve kola) alımı sonrası kanama Elbistanlı ve ark.<sup>16</sup> yaptığı çalışmada bildirilmiştir. Sayın ve ark.<sup>17</sup> iki hastada 5. ve 7. günde sert gıda ile beslenme sonucu oluşan travma ve doku hasarına bağlı kanama olduğunu tespit etmişlerdir. Taşlı ve ark.<sup>18</sup> yaptıkları çalışmada iki hastada sert gıda alımına bağlı kanama olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada sekonder kanama nedenleri incelendiğinde hiçbir hastada rezidü tonsil dokusu izlenmemiştir. Sadece bir hastada tonsil yatağı enfeksiyonu izlenmiş olup hastanın kanamasının enfeksiyonu nedeni olduğu düşünülmüştür. İki hastada şeker tüketimi, bir hastada keskin buz parçası yutulması, bir hastada sert ekmek yenmesi, bir hastada asitli içecek tüketimi sonrası ikincil kanama olduğu tespit edilmiştir. Kanamaların sert, keskin cismin ve ayrıca asitli içeceğin travmatize edici etkisinden olduğu düşünülmüştür. Süren ve ark.<sup>19</sup> yaptıkları çalışmada katı gıda alımına bağlı hayatı tehdit eden geç bir kanama olgusu bildirmişlerdir. Bu çalışmada katı gıda alımına bağlı kanaması olan hastaların kanaması konservatif yöntemlerle durdurulmuş ve hayatı tehdit edici boyutlara ulaşmamıştır. Windfuhr ve ark.<sup>6</sup>, 7.132 tonsillektomi hastasında yaptıkları çalışmada tonsillektomi sonrası kanama oranını %2,86 olarak tespit etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada hastalar direk sorgulandığında tonsillektomi sonrası kanama oranının %18'e ulaştığı tespit edilmiştir<sup>20</sup>. Bu çalışmada tüm hastalar sekonder kanamayla gelmiştir ve kanama oranı %5,2 olarak tespit edilmiştir. Sekonder kanamalar en çok 5–10. günlerde görülmektedir<sup>21</sup>. Wei ve ark.<sup>22</sup> yaptıkları çalışmada en sık kanamanın 6. gün, en geç kanamanın 23. gün olduğunu tespit etmişlerdir. Kim ve ark.<sup>23</sup> en

sık 6. ve 8. gün kanamaya rastlamışlardır. Macassey ve ark.<sup>24</sup> ortalama kanama zamanını 8. gün olarak belirlemişlerdir. Kaya ve ark.<sup>25</sup> yaptıkları çalışmada kanama ile başvuru süresinin 5,9 gün olduğunu belirtmişlerdir. Yorgancılar ve ark.<sup>26</sup> en sık kanamanın 5. gün olduğunu ifade etmişlerdir. Çakır ve ark.<sup>27</sup> ise yaptıkları çalışmada sekonder kanamaya en sık 5–10. günler arasında rastladıklarını bildirmişlerdir. Literatürde postoperatif 54. ve 60. günlerde kanamayla başvuran hastalar olduğu bildirilmiştir<sup>27,28</sup>. Bu çalışmada en sık kanama 6 hastayla 7. günde gerçekleşmiştir. En geç kanama 16. günde tespit edilmiştir ve şeker tüketimine bağlı oluşan travma kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

İleri yaşın yüksek risk olduğunu savunan yayınlar mevcuttur<sup>4,6,29,30</sup>. Bazı çalışmalarda yaş grupları arasında fark olmadığı belirtilmektedir<sup>31,32</sup>. Bizim çalışmamızda 18 yaş üstü 50 erişkin hastanın 4 (%8)'ünde, 18 yaş altı 317 çocuk hastanın 15 (%4,7)'inde kanama izlenmiştir. Bu çalışmada yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,334$ ).

Bazı çalışmalarda erkek cinsiyetin yüksek risk olduğu bildirilmiştir<sup>4,6,29,30</sup>. Bazı çalışmalarda ise cinsiyetle ilişkili olmadığı savunulmuştur<sup>21</sup>. Bizim çalışmamızda hastaların 10 (%52,6)'u erkek, 9 (%47,4)'u kadındır. Cinsiyet ile kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,939$ ). Yapılan pearson korelasyon testi sonucuna göre kanama ile yaş, kanama ile cinsiyet arasında korelasyon tespit edilmemiştir ( $r: -0,04$ ,  $r: 0,00$ ) ( $p>0,05$ ).

Kanamamanın mevsim ve çevre ısısı ile ilişkisini araştıran yayınlar bulunmaktadır. Kim ve ark.<sup>23</sup> yaptıkları çalışmada kanamanın mevsimsel ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Collison ve Mettler<sup>33</sup>, ilkbahar ve yaz aylarında kanamanın daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde kış aylarında daha sık kanama olduğuna dair yayınlar mevcuttur<sup>1,19,25</sup>. Moreau ve ark.<sup>34</sup> çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında kanama olduğunu belirtmişlerdir. Mendel ve ark.<sup>5</sup> İsrail'de yaptıkları çalışmada aşırı hava koşulları değil orta düzeyde seyreden hava koşullarında kanama oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Tonsillektomi sonrası kanamanın sadece sıcaklıkla açıklanamayacağını yüksek ortalama hava sıcaklığı (20,5–25 derece) ve düşük nem düzeyi kombinasyonu ile insidansının sonbaharda daha yüksek olabileceğini savunmuşlardır. Bu çalışmada Kilis ilinde sırasıyla en sık 8 hasta ile (%42,1) sonbahar mevsiminde ve 5 (%26,3) hasta ile ilkbahar mevsiminde kanama izlenmiştir (Şekil 2). Sonbahar mevsiminde ilkbahar mevsimine göre daha fazla kanama izlenmesine

rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,240$ ). Ayrıca ilkbahar, yaz ve kış ayları arasında kanama açısından istatistiksel fark izlenmedi. Ancak sonbaharda izlenen kanamalar, yaz ve kış mevsimlerinde olan kanamalara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ).

Kanamayı durdurmak için pıhtı temizlenmesi, gümüş nitrat uygulaması, vazokonstriksiyon sağlayan ilaç enjeksiyonu, lokal bası, elektrokoter, sütür ligasyonu, parenteral oksitosin, eksternal karotis arter ve ya dallarının ligasyonu, endovasküler embolizasyon gibi yöntemler mevcuttur<sup>3</sup>. Bizim hastalarımızda sızıntısı olanlara soğuk su gargarası, pıhtısı olanlara pıhtı aspirasyonu ve soğuk su gargarası yaptırıldı. Kanaması durmayanlarda adrenalinli pamuk tampon basısı yapıldı. Tüm bu müdahalelerle kanaması durdurulamayan hastaların ameliyathane koşullarında elektrokoterizasyon yöntemi ile kanamaları durduruldu. Hiçbir hastada boyun açılmadı, embolizasyon yapılmadı.

Literatürde tonsillektomi sonrası beslenme hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bannister ve Thompson<sup>35</sup> yaptıkları çalışmada postoperatif diyet değişik kısıtlayıcı ya da kısıtlayıcı olmayan diyet önerilerinin çocuk hastalarda postoperatif kanama oranları arasında anlamlı farka yol açmadığını bildirmişlerdir. Millington ve ark.<sup>36</sup> erişkin hastalarda farklı diyet önerilerinin postoperatif ağrı ve kanamayı etkilemediğini belirtmişlerdir. Literatürde tonsillektomi sonrası diyet için yeterli veri bulunmamakla birlikte soğuk içeceklerin, rendelenmiş gıdaların, tatlı gıdaların tercih edilebileceği, asitli ve kuru yiyeceklerden sakınılması gerektiği belirtilmiştir<sup>2</sup>. Kliniğimizde hastalara tonsillektomi sonrası 10 günlük yumuşak gıdalardan oluşan kısıtlayıcı beslenme listesi verilmesine rağmen 5 çocuk hastanın listeye uygun olmayan yiyecek veya içecekler maddelerini ailelerinden gizlice tüketmeleri sonucu ikincil kanamayla geldikleri tespit edildi. Tonsillektomi sonrası sıcak yiyecek ve içecekler, asitli içecekler (portakal suyu, limonata, kola), acılı baharatlı gıdalar, sert keskin gıdalar (sert ekmek, bisküvi, galeta, çips), sigara, alkol tüketilmemesi gereken gıdalardır.

Tonsillektomi sonrası oluşan kanamalar hayatı tehdit edici olabilir. Kanamayla gelen tüm hastalar yatırılarak yakın takip edilmelidirler. Kilis ilinde sonbahar mevsiminde tonsillektomi sonrası kanamaların yüksek olmasının nedenleri arasında bu aylarda ortalama hava sıcaklığının yüksek ve nem oranının düşük olmasının yer alabileceği düşünülmüştür. Kanama riskini azaltmak için ameliyat sonrasında diyet konusunda



hekimlerin aileleri bilgilendirmeleri yanı sıra özellikle ameliyat olan çocukları da şeker, sert ekmek gibi katı gıdaları, asitli ve buzlu içecekleri tüketmemeleri konusunda bilgilendirmeleri uygun olacaktır.

## Kaynaklar

- Lee MSW, Montague ML, Hussain SSM. The influence of weather on the frequency of secondary posttonsillectomy haemorrhage. *J Laryngol Otol* 2005;119(11):894-8.
- Lescanne E, Chiron B, Constant I, Couloigner V, Fauroux B, Hassani Y et al. Pediatric tonsillectomy: clinical practice guidelines. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129(5):264-71.
- Cohen JE, Gomori JM, Itshayek E. Endovascular treatment of tonsillar artery pseudoaneurysm causing recurrent hemorrhages after tonsillectomy. *IMAJ* 2015;17(7):453-4.
- Sarny S, Ossimitz G, Habermann W, Stammberger H. Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. *Laryngoscope* 2011;121(12):2553-60.
- Mendel R, Sade MY, Nash M, Joshua BZ. Assessment of association between post-tonsillectomy hemorrhage and weather conditions. *Isr Med Assoc J* 2018;20(6):349-53.
- Windfuhr JP, Chen YS, Remmert S. Hemorrhage following tonsillectomy and adenoidectomy in 15,218 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(2):281-6.
- Verma R, Verma RR, Verma RR. Tonsillectomy-comperative study of various technigues and changing trend. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;69(4):549-58.
- Kontorinis G, Schwab B. Significance of advanced haemostasis investigation in recurrent, severe post-tonsillectomy bleeding. *J Laryngol Otol* 2011;125(9):952-7.
- Johnson LB, Elluru RG, Myer CM. Complications of adenotonsillectomy. *Laryngoscope* 2002;112(8):35-6.
- Leong SC, Karkos PD, Papouliakos SM et al. Unusual complications of tonsillectomy: a systemic review. *Am J Otolaryngol* 2007;28(6):419-22.
- Windfuhr JP, Verspohl BC, Chen YS, Dahm JD, Werner JA. Post-tonsillectomy hemorrhage-some facts will never cahange. *Eur Arc Otorhinolaryngol* 2015;272(5):1211-8.
- Randall DA, Hoffer ME. Complications of tonsillectomy and adenoidectomy *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(1):61-8.
- Krishna P, Lee D. Post-Tonsillectomy Bleeding: A Meta-Analysis. *Laryngoscope* 2001;111(8):1358-61.
- Handler SD, Miller L, Richmond KH, Baranak CC. Posttonsillectomy hemorrhage: incidence, prevention and management. *Laryngoscope* 1986;96(11):1243-7.
- Mc Clelland L, Jones N S. Tonsillectomy: haemorrhaging ideas. *The Journal of Laryngology & Otolology* 2005;119(10):753-8.
- Elbistanlı MS, Elbistanlı Ş, Kumral TL, Açıklan RM. İkinci basamak bir devlet hastanesinin KBB kliniğinde tonsillektomi sonrası kanama olan hastalarının özellikleri ve bu hastalara yaklaşımlarımız. *Haseki Tıp Bülteni* 2014;52:1-4.
- Sayın İ, Bozkurt E, Yazıcı ZM, Kayhan FT. Tonsillektomi sonrası oluşan ikincil kanamalar. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2011;27(1):44-8.
- Taşlı H, Polat B, Arslan F, Birkent AK. Erişkin hastalarda tonsillektomi sonrası ikincil kanamaların retrospektif analizi. *KBB ve BBC Dergisi* 2018;26(1):6-11.
- Süren M, Kaya Z, Gürbüzler L, Koç S, Okyay M. Tonsillektomi sonrası hayatı tehdit eden geç kanama: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Gülhane Tıp Derg* 2011;53:60-2.
- Faulconbridge RV, Fowler S, Horrocks J, Topham J. Comparative audit of tonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25(2):110-7.
- Howells RC, Wax MK, Ramadan HH. Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(6):628-32.
- Wei JL, Beaty CW, Gustafson RO. Evaluation of posttonsillectomy hemorrhage and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(3):229-35.
- Kim DW, Koo JW, Ahn SH, Lee CH, Kim JW. Difference of delayed post-tonsillectomy bleeding between children and adults. *Auris Nasus Larynx* 2010;37(4): 456-60.
- Macassey E A, Baguley C, Dawes P, Gray A. 15- year audit of post-tonsillectomy haemorrhage at Dunedin hospital. *ANZ. J.Surg.* 2007;77(7):579-82.
- Kaya Z, Mutlu V. Tonsillektomi sonrası kanama; olası risk faktörleri. *Van Tıp Derg* 2019;26(1): 61-6.
- Yorgancılar E, Yıldırım M, Meriç F. Tonsillektomi sonrası kanama. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35(3):177-80.
- Çakır A, Boran C, Olgun Y, Erdağ TK. Tonsillektomi sonrası kanama: 10 yıllık deneyimiz. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg* 2017;27(1):1-9.
- Tuchtan L, Torrents J, Lebreton CC, Niort F, Christina LMA, Delmarre E, et al. Liability under post-tonsillectomy lethal bleeding of the tonsillar artery: a report of two cases. *Int Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(1):83-7.
- Tomkinson A, Harrison W, Owens D, Harris S, McClure V, Temple M. Risk factors for postoperative hemorrhage following tonsillectomy. *Laryngoscope* 2011;121(2):279-88.
- Ikoma R, Sakane S, Niwa K, Kaneta S, Kawano T, Oridate N. Risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage. *Auris Nasus Larynx* 2014;41(4):376-9.
- Schmidt H, Schmitz A, Stasche N, Hormann K. Surgically managed postoperative hemorrhage after tonsillectomy. *Laryngorhinootologie* 1996;75(8):447-54.
- Perkins JN, Liang C, Gao D, Shults L, Friedman NR. Risk of posttonsillectomy hemorrhage by clinical diagnosis. *Laryngoscope* 2012;122(10):2311-5.
- Collison PJ, Mettler B. Factors associated with post-tonsillectomy hemorrhage. *Ear Nose Throat J* 2000;79(8):640-6.
- Moreau MC, Morelle LE, Bonhomme F. Actiopathogenic study of per and postoperative haemorrhage in adenotonsillectomy in the child. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1982;99(3):129-39.
- Bannister M, Thompson C. Post-tonsillectomy dietary advice and haemorrhage risk: Systematic review. *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology* 2017; 103:29-31.
- Millington AJF, Gaunt AC, Phillips JS. Post-tonsillectomy dietary advice systematic review. *J Laryngol Otol* 2016;130(10):889-92.



# The Role of s-TREM in Distinction of Congestive Heart Failure and Pneumonia in Patients With Dyspnea in the Emergency Department

*Nefes Darlığı ile Acil Servise Başvuran Hastalarda s-TREM'in Konjestif Kalp Yetmezliği ve Pnömoni Ayrımındaki Rolü*

Ceren Sen Tanrikulu<sup>1</sup>, Hilal Hocagil<sup>2</sup>, Emine Gencer<sup>3</sup>, Ercan Gencer<sup>4</sup>, A. Cuneyt Hocagil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Emergency Medicine Clinic, Konya Training and Research Hospital, Konya; <sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, <sup>3</sup>Chest Diseases Department, Zonguldak Ataturk State Hospital; <sup>4</sup>Department of Physiology, Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Zonguldak, Turkey

## ABSTRACT

**Aim:** Congestive heart failure (CHF) and pneumonia are the most important causes of potentially death due to dyspnea in patients presenting at the Emergency Department. Early diagnosis and suitable treatment are lifesaving in cases of both CHF and pneumonia. The aim of this study was to investigate the diagnostic ability of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) which is an inflammatory biomarker in the differential diagnosis of pneumonia from CHF.

**Material and Method:** This prospective study was conducted from 1 Jun 2014 to 30 May 2015 in the emergency medicine departments of urban and university hospitals. Patients presenting with dyspnea were evaluated and divided into two groups according to the diagnoses made according to international guidelines; CHF group and pneumonia group. The groups were compared in respect of clinical and demographic characteristics and sTREM-1 levels.

**Results:** 15 patients were evaluated in each group. Pulse rate was higher in the CHF group ( $p<0.001$ ), and respiration rate and temperature values were higher in the pneumonia group ( $p=0.002$ ,  $p=0.008$ ). On the chest radiographs, significant infiltration was observed in the pneumonia group, and cardiomegaly in the CHF group ( $p<0.001$ ). The sTREM-1 levels were higher in the pneumonia group than the CHF group, and the difference was statistically significant ( $p=0.044$ ).

**Conclusion:** We think that STEM can be used in the differential diagnosis of dyspnea in the emergency departments, but this should be supported by more comprehensive studies.

**Key words:** chronic heart failure; pneumonia; sepsis; sTREM-1

## ÖZET

**Amaç:** Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve pnömoni acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda en önemli potansiyel ölüm nedenleridir. Hem KKY hem de pnömonide erken tanı ve uygun müdahale hayat kurtarıcıdır. Bu çalışmanın amacı, pnömoninin CHF'den ayırıcı tanısında inflamatuvar bir biyobelirteç olan miyeloid hücreler-1 üzerinde eksprese olan çözümlü tetikleyici reseptörün (sTREM-1) tanılarda yeteneğini araştırmaktır.

**Materyal ve Metot:** Bu prospektif çalışma, 1 Haziran 2014 – 30 Mayıs 2015 tarihleri arasında devlet hastanesi ve üniversite hastanelerinin acil tıp bölümlerinde gerçekleştirildi. Dispne ile başvuran hastalar uluslararası kılavuzlara göre yapılan tanılarına göre değerlendirildi ve iki gruba ayrıldı; CHF grubu ve pnömoni grubu. Gruplar klinik ve demografik özellikler ve sTREM-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her grupta 15 hasta değerlendirildi. KKY grubunda nabız hızı daha yüksek iken ( $p<0,001$ ), pnömoni grubunda solunum hızı ve sıcaklık değerleri daha yüksekti ( $p=0,002$ ,  $p=0,008$ ). Akciğer grafilerinde pnömoni grubunda anlamlı infiltrasyon, KKY grubunda kardiyomegali gözlemlendi ( $p<0,001$ ). sTREM-1 düzeyleri, pnömoni grubunda, CHF grubundan daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,044$ ).

**Sonuç:** Biz STEM'in acil serviste dispnenin ayırıcı tanısında kullanılabileceğini, ancak daha kapsamlı çalışmalarla bunun desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** kronik kalp yetmezliği; pnömoni; sepsis; sTREM-1

**İletişim/Contact:** Ceren Sen Tanrikulu, Emergency Medicine Clinic, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey • **Tel:** 0505 887 13 87 • **E-mail:** cerensen81@hotmail.com • **Geliş/Received:** 08.02.2020 • **Kabul/Accepted:** 08.05.2020

**ORCID:** Ceren Şen Tanrikulu, 0000-0001-8166-3823 • Hilal Hocagil, 0000-0001-7314-752X • Emine Gencer, 0000-0002-5718-626X • Ercan Gencer, 0000-0002-9004-0123 • A. Cuneyt Hocagil, 0000-0002-1675-9754

## Introduction

Dyspnea develops for many reasons, including respiratory, cardiovascular system and central nervous system pathologies and metabolic disorders, and is an important part of Emergency Room admissions and referrals from the Emergency Dept. The majority of these causes present challenges in the differential diagnosis, and a delay in the diagnosis of dyspnea is associated with high rates of morbidity and mortality<sup>1-3</sup>.

Congestive heart failure (CHF) and pneumonia are among the most important and potentially fatal causes of dyspnea in patients presenting at the Emergency Department. Another important cause of dyspnea is pneumonia, which although relatively uncommon in the community, is an acute infection characterized by consolidation areas in the lung parenchyma caused by bacteria, viruses, fungi and other microorganisms<sup>4</sup>. In pneumonia, the diagnostic process begins with clinical suspicion arising from the patient complaints such as fever, cough and sputum. It is routine for a chest X-ray to be taken of these patients in the Emergency Dept to support the diagnosis. White blood cell (WBC), gram stain of sputum, and biomarkers related to the inflammation are also examined and if necessary thorax tomography is taken<sup>5</sup>.

CHF is a progressive disorder of structural and functional heart disorders which leads to the provision of insufficient oxygen to meet the metabolic needs of the tissues despite the normal filling pressure<sup>6</sup>. For the diagnosis of patients with heart failure who are admitted to the Emergency Department with signs and symptoms similar to pneumonia, chest radiography, trans-thoracic echocardiography and some biomarkers are used. However, echocardiography and tomography are not available in all centres, and require experienced professionals for use and review<sup>7</sup>.

Early diagnosis and suitable treatment are lifesaving in both CHF and pneumonia. However, there may be difficulties in making the differential diagnosis as patients of both groups present at the Emergency Dept with similar clinical symptoms. Therefore, there is a need for a diagnostic test which is reliable, easily accessible, provides quick results and is low cost<sup>2,3</sup>. Inflammatory biomarkers such as elevated white blood cell (WBC), procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) are used for the differential diagnosis of pneumonia. However, these markers may increase in

many non-inflammatory conditions causing systemic inflammatory response syndrome<sup>8,9</sup>.

Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1), is a member of the immunoglobulin superfamily and a surface receptor of mature polymorphonuclear leukocytes expressed in septic-septic inflammatory processes. Serum and infected materials such as cerebrospinal fluid and pleural fluid are used for measurement. The use of sTREM-1 as a marker in acute infections has been shown in several studies<sup>10</sup>.

In this preliminary study, unstable patient presenting with dyspnea, we investigated the diagnostic value of s-trem to differentiate whether the etiology is sepsis-induced severe pneumonia or congestive heart failure.

## Material and Method

### Study Design

This prospective study was conducted from 1 Jun 2014 to 30 May 2015 in the Emergency Medicine Departments of urban and university hospitals. Approval for the study was granted by the Regional Ethics Review Committee. Informed consent was obtained from all patients. The pre-study power analysis showed that the chosen sample size afforded a power of 0.9 for achievement of a 95% confidence interval.

All patients presenting with dyspnea were evaluated. During the initial admission to the Emergency Room, routine medical histories were taken of all patients admitted with dyspnea and physical examinations were applied. Blood pressure, shock index (the ratio of heart rate to systolic blood pressure), heart and respiratory rates, and blood gas values were recorded. Electrocardiography (ECG) and chest x-rays were taken. In addition, echocardiography was used for diagnosis of CHF. Blood samples were then obtained from patients for laboratory analysis. The study included patients aged 18–90 years, diagnosed with pneumonia or congestive heart failure according to the diagnostic criteria. Patients were excluded if any of the following criteria were present; pulmonary disease without pneumonia such as chronic obstructive pulmonary disease, asthma, pulmonary fibrosis, pulmonary thromboembolism, and tuberculosis, and in the congestive heart failure patients, acute coronary syndrome, dyspnea associated with trauma or cardiac tamponade, end-stage renal disease, malignancies, systemic or local infections other than pneumonia, and pregnant women.

### *Patient Groups and Definitions*

A total of 53 patients were enrolled in the study, divided into three groups of CHF, pneumonia, and control group.

1. **CHF Group (n=15):** According to the international guidelines (American College of Cardiology/American Heart Association and the European Society of Cardiology)<sup>10,11</sup>, two criteria are required for the diagnosis of CHF: (1) symptoms of heart failure at rest or during exercise, (2) objective evidence of cardiac dysfunction (at rest). Therefore, in patients with clinically suspected CHF, the diagnosis of CHF was based on typical symptoms and clinical findings supported by appropriate investigations such as ECG, chest X-ray, and echocardiography.
2. **Pneumonia Group (n=15):** The diagnosis of pneumonia was based on clinical (body temperature  $>38^{\circ}\text{C}$  or  $<36^{\circ}\text{C}$ , heart rate  $>90$  rpm, respiratory rate  $>20$  bpm,  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg, white blood cell (WBC)  $>12000$  or  $<4000$ , presence of cough, pleuritic chest pain and dyspnea) and radiological evaluation (presence of pulmonary parenchymal infiltration at the chest radiograph). In addition, thorax tomography was taken for the diagnosis of patients with ongoing suspected pneumonia.
3. **Control group (n=15)** was formed from healthy volunteers to compare the accuracy rates of s-trem only. No demographic or laboratory parameters were evaluated in these patients except s-trem.

### *Complete Blood Count (CBC) and Biochemical Analysis*

All biochemical tests and CBCs (on venous blood) were automated. Laboratory data obtained from two centers were similar to the recognized international norms. The normal values of all parameters were the reference values accepted by hematology laboratories nationwide.

### *Soluble TREM-1 Analysis*

Blood samples were collected into biochemistry tubes, centrifuged and the serum samples were then stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . The sTREM-1 analysis was measured using ELISA commercial immunoassay kits on the serum samples.

### *Statistical Analysis*

All statistical analyses were performed using SPSS version 19.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The data distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD), and categorical variables as number (n) and percentage (%). The significance of each difference between continuous variables was examined using the Independent Samples t-test or the Mann-Whitney U-test. The significance of each difference between the categorical variables was compared using the Pearson's Chi-squared test. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was used to define the optimal cut-offs of Presepsin. Youden's index was used to optimize the accuracy of all calculations. A value of  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

### **Results**

A total of 15 pneumonia, 15 CHF, and 15 control patients were evaluated. The distribution of demographic and clinical data between the groups is summarized in Table 1. The mean patient age was higher in the CHF group ( $p < 0.001$ ). No statistically significant difference was determined between the groups in terms of demographic features including gender and smoking. Pulse rate was higher in the CHF group ( $p < 0.001$ ), whereas respiration rate and temperature were higher in the pneumonia group ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.008$ ). There was no difference according to the co-morbid disease including hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In terms of patient complaints on admission, pretibial edema was higher in the CHF group ( $p = 0.042$ ), and cough and sputum were higher in the pneumonia group ( $p < 0.001$  and  $p = 0.042$ ). In terms of hospitalization, in the pneumonia group, 13 patients were discharged, 1 patients were hospitalized in the clinic, and 1 patient was transferred to the intensive care unit. In the CHF group, these rates were 1, 2, and 11 patients, respectively and 1 patient exitus.

The distribution of radiological and cardiological signs between the groups is shown in Table 2. According to the assessment made of the chest radiographs, there was significant infiltration in the pneumonia group and cardiomegaly in the CHF group ( $p = 0.003$  and  $p < 0.001$ , respectively). There was no statistically significant difference between the groups in respect of pleural effusion and increased bronchoalveolar

**Table 1.** Distribution of demographic and clinical data between groups

	Pneumonia (n=15)	CHF (n=15)	p
Age (year)	49.26±19.42	73.80±12.41	<0.001
Gender (M/F)	8/7	6/9	0.129
Co-morbid diseases			
COPD	5 (33%)	5 (33%)	1.000
Hypertension	3 (20%)	8 (53%)	0.128
Diabetes mellitus	1 (7%)	3 (20%)	0.598
CAD	0 (0%)	6 (40%)	0.017
Complaints			
Dyspnea	6 (40%)	14 (93%)	0.005
PTE	0 (0%)	5 (33%)	0.042
Angina	2 (13%)	3 (20%)	1.000
Cough	12 (80%)	0 (0%)	<0.001
Sputum	3 (33%)	0 (0%)	0.042
Smoking	10 (67%)	6 (40%)	0.272
Vital signs			
TA (mmHg)	119.89±17.15	126.70±28.95	0.389
Pulse (rpm)	84.73±15.34	114.27±18.91	<0.001
Respiratory rate (bpm)	27.53±5.42	20.26±6.26	0.002
Temperature (°C)	37.28±0.82	36.47±0.88	0.008
O <sub>2</sub> saturation (%)	93.67±5.28	91.00±6.77	0.285
Outcomes			
Discharged	13 (87%)	1 (7%)	<0.001
Hospitalization (Clinic)	1 (7%)	2 (13%)	0.340
Hospitalization (ICU)	1 (7%)	11 (73%)	<0.001
Exitus	0 (0%)	1 (7%)	0.433

**Table 2.** Distribution of radiological and cardiological signs between groups

	Pneumonia (n=15)	CHF (n=15)	p
Thorax X-ray			
Infiltration	13 (87%)	4 (27%)	0.003
Pleural effusion	4 (27%)	4 (27%)	1.000
Cardiomegaly	1 (7%)	11 (73%)	<0.001
Bronchoalveolar branching	2 (13%)	6 (40%)	0.215
Electrocardiographic findings			
Normal sinus rhythm	11 (73%)	0 (0%)	<0.001
Left bundle branch block	0 (0%)	6 (40%)	0.017
Right bundle branch block	1 (7%)	1 (7%)	1.000
Atrial fibrillation	1 (7%)	3 (20%)	0.598
Extrasystoles	0 (0%)	3 (20%)	0.224
Echocardiographic findings			
Ejection fraction	59.00±6.37	32.53±17.25	0.002
Systolic dysfunction	1 (7%)	12 (80%)	0.071
Diastolic dysfunction	1 (7%)	6 (40%)	1.000
Pulmonary artery pressure	36.67±7.64	49.00±12.65	0.076
Valvular insufficiency	1 (7%)	12 (80%)	0.071
CT angiographic findings			
Pneumonia	4 (27%)	1 (7%)	0.143
Pleural effusion	2 (13%)	1 (7%)	1.000
Cardiomegaly	2 (13%)	3 (20%)	1.000

branching. Computed tomographic angiography was applied to all patients to clarify the differential diagnosis. However, no significant difference was determined between the groups, so it did not contribute to the diagnosis. The ECG rhythms of the pneumonia group were usually normal sinus rhythm, but in the CHF group, left bundle branch block and sinus tachycardia were higher ( $p=0.017$ ).

The distribution of laboratory data between groups is summarized in Table 3. Urea, creatinin, and troponin levels were higher in the CHF group ( $p<0.026$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.012$ , and  $p=0.026$ , respectively). There is no difference between the groups in terms of other laboratory parameters.

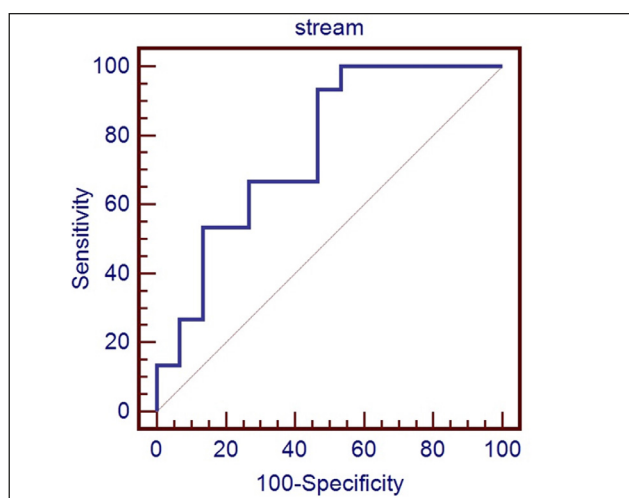
The sTREM-1 levels were determined as  $488.21\pm153.80$  in the pneumonia group,  $370.08\pm99.23$  in the CHF

group, and  $96.54\pm47.71$  in the control group. The difference between the control group and the other groups was statistically significant ( $p<0.001$ ). The sTREM-1 levels were higher in the pneumonia group than the CHF group, and the difference was statistically significant ( $p=0.044$ ).

The sensitivities and specificities of the sTREM-1 levels used to differentiate the pneumonia and CHF patients and the ROC data on the sTREM-1 levels are shown in Figure 1. The sensitivity, specificity, PPV, and NPV of the sTREM-1 levels were found to be 93.33%, 53.33%, 66.70%, and 88.90%. ROC analysis showed that the cut-off value for the sTREM-1 levels affording the best sensitivity and specificity was 396.74 pg/mL (68–98%). The areas under the curves (AUC) for the sTREM-1 levels was 0.760.

**Table 3.** Distribution of laboratory data between groups

	Pneumonia (n=15)	CHF (n=15)	p
WBC	14.54±14.86	13.93±7.59	0.870
Hemoglobin	13.21±1.62	12.58±1.38	0.148
Platelet count	270.40±88.15	244.20±63.42	0.713
Urea	32.01±14.38	89.86±9.50	<0.001
Creatinin	0.82±0.19	1.55±1.00	<0.001
AST	30.73±20.71	97.13±18.27	0.050
ALT	29.44±24.09	13.26±37.07	0.202
pH	7.42±0.07	7.38±0.10	0.611
pO <sub>2</sub>	79.33±17.55	60.03±14.90	0.146
CO <sub>2</sub>	38.66±11.54	54.44±53.01	0.800
O <sub>2</sub> saturation (%)	95.66±0.57	85.99±8.25	0.014
Lactate	1.03±0.55	2.44±1.70	0.057
CO	1.50±1.00	1.02±0.67	0.439
Troponine	0.01±0.00	0.18±0.29	0.018
sTREM-1	488.21±153.80	370.08±99.23	0.044

**Figure 1.** ROC data on sTREM-1 levels used to differentiate pneumonia and CHF patients.

## Discussion

The results of this study demonstrated that sTREM-1, sampled in blood, can accurately discriminate pneumonia from CHF.

Dyspnea accounts for about 2.7% of emergency clinic admissions and 15–25% of all hospital admissions. On first admission, the differential diagnosis of dyspnea with cardiac or pulmonary causes can be quite difficult. Physical examination, laboratory tests, ECG, and chest X-rays are not always sufficiently accurate to make the correct diagnosis<sup>11–13</sup>. The disadvantage of

echocardiography used in differential diagnosis is the difficulty of accessibility, non-availability in emergency clinics, and the need for experienced staff<sup>14,15</sup>. Likewise, the use of thoracic tomography is limited for similar reasons and high cost. As routine laboratory tests are non-specific, they may not always give accurate results.

Fast and accurate diagnosis of patients with dyspnea admitted to the emergency clinic and suitable and quick treatment are very important to reduce patient mortality and morbidity rates<sup>12,15</sup>. Namely, CHF is a progressive disorder and can be fatal if untreated<sup>16</sup>. In a study by Hunt<sup>17</sup>, CHF was found to be the major cause of hospital admissions. Epidemiological studies have also shown that this situation is likely to become worse in the future, and will increase mortality rates. However, accurate, early, and rapid diagnosis and treatment can be life-saving as CHF patients with left ventricular dysfunction recover rapidly with medical treatment<sup>15,18</sup>. Levine et al.<sup>19</sup> determined that patients with CHF had elevated circulating levels of tumor necrosis factor (TNF). In another study, BNP was able to distinguish CHF from pulmonary and other clinical presentations with high specificity, sensitivity and accuracy<sup>15</sup>. Therefore, BNP has been found to be useful in the evaluation of patients with dyspnea or with LV dysfunction<sup>20</sup>.

Pneumonia is the still primary cause of death due to infection in western countries, despite advances made in antibiotic therapy, and improvements to diagnostic tools and intensive care (5.7% -14%)<sup>21</sup>. Early diagnosis is known to be a key factor in reducing morbidity and mortality due to pneumonia<sup>22</sup>. There have been studies of the early diagnosis of pneumonia in addition to CHF. In a study by Schuetz et al, the prognostic capacity of 5 hormones including proADM, endothelin-1, atrial-natriuretic peptide, copeptin, and procalcitonin was investigated in patients with lower respiratory tract infections and community-acquired pneumonia (CAP)<sup>23</sup>. In another CAP-related study, Krüger et al.<sup>24</sup>, investigated the predictive value of many markers, and found that proADM (proadrenomedullin) was the best predictive biomarker.

Many of these studies were conducted inspired by the thesis that pneumonia is a septic disease. More than a hundred biomarkers have been studied in septic patients<sup>25</sup>. The most commonly used of these new diagnostic and prognostic biomarkers are sTREM-1, soluble urokinase-type Plasminogen receptor (suPAR), ProADM, and Presepsin<sup>26</sup>.

Soluble TREM-1, a member of the immunoglobulin superfamily, triggers an inflammatory response by releasing cytokines, increasing cell surface receptors, and activating neutrophil degranulation and oxidative stress. sTREM-1 has been used as a diagnostic biomarker in several studies<sup>27</sup>. Zhang J et al.<sup>28</sup>, found that sTREM-1 levels accurately reflect the severity of sepsis and are a sensitive prognostic biomarker. Ramirez et al.<sup>29</sup> used sTREM-1 to differentiate pneumonia and intra-abdominal infections, and it was found that sTREM-1 can be used in the separation of specific infections. Already, the most important hypothesis in this study was the diagnostic value of s-trem in differentiating the group of patients with severe pneumonia with sepsis from the other group. In our study, we found that the sTREM-1 levels were higher in the pneumonia group than the CHF group, and the difference was statistically significant ( $p=0.044$ ).

The clinical and demographic parameters which were used to discriminate pneumonia from CHF are usually disease-specific findings. Namely, rhythm disorders and echocardiographic findings were more pronounced in heart failure, while thorax X-ray and CT angiographic findings were evident in the pneumonia group. The laboratory parameters were similar to these. The sTREM-1 levels were lower in the CHF group than the control and pneumonia groups, and were consistent with the findings in literature in correlation with sepsis. According to the results of the current study, sTREM assayed quickly and easily can be considered beneficial for use in Emergency Depts in the differential diagnosis of dyspnea. However, there is a need for further high volume studies to support these findings.

### Limitations

This study has some limitations. Firstly, the number of cases in the study groups is very low, so it can be considered as a preliminary study. Secondly, it is not possible to create isolated CHF and isolated pneumonia cases, since the majority of patients have comorbid causes.

### Conflicting Interests

The authors declare that they have no conflicting interest.

### Financial Disclosure

There are no financial supports.

### Ethical Approval

Ethical committee approval of this study has been obtained from the Ethics Committee of Bülent Ecevit University (Date: 07.07.2015, Number: 2015/06).

## References

1. Stokes NR, Dietz BW, Liang JJ. Cardiopulmonary laboratory biomarkers in the evaluation of acute dyspnea. *Open Access Emerg Med* 2016;8:35-45.
2. Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, Haq N, Park H, Clarke W, et al. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:1191-5.
3. Ferrandis MJ, Ryden I, Lindahl TL, Larsson A. Ruling out cardiac failure: cost-benefit analysis of a sequential testing strategy with NT-proBNP before echocardiography. *Ups J Med Sci* 2013;118:75-9.
4. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro- B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008;101:29-38.
5. Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001;33:158-65.
6. Schuetz P, Briel M, Mueller B. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA* 2013;309:717-8.
7. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:651-62.
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
9. Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11:152e9.
10. Endo S, Aikawa N, Fujishima S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, et al. Usefulness of procalcitonin serum level for the discrimination of severe sepsis from sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2008;14:244-9.
11. Endo S, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Takahashi G, Yamada Y, et al. Significance of measuring procalcitonin values for diagnosis of sepsis. *J Jpn Soc Surg Infect* 2007;4:112-20.
12. Mulrow C, Lucey C, Farnett L. Discriminating causes of dyspnea through the clinical examination. *J Gen Intern Med* 1993;8:383-92.
13. Yurchyak PM. Cardiac problems in the pulmonary patient. Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*, 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1988.

14. Deveraux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987;9:97-104.
15. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
16. Hartupee J, Mann DL. Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:485-92.
17. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:154-235.
18. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in CHF. *Ann Emerg Med* 1992;21:669-74.
19. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine* 1990;323:236-41.
20. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of b-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
21. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:878-83.
22. Richards G, Levy H, Laterre PF, Feldman C, Woodward B, Bates BM, et al. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. *J Intensive Care Med* 2011;26:34-40.
23. Schuetz P, Wolbers M, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Widmer I, et al. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit Care* 2010;14:R106.
24. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttorp N, Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and longterm survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1426-34.
25. Pierrakos C, Vincent JL: Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
26. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and mono-cytes. *J Immunol* 2000;164:4991-5.
27. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
28. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis* 2011;11:53.
29. Ramirez P, Kot P, Marti V, Gomez MD, Martinez R, Saiz V, et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in patients with acute respiratory distress syndrome and abdominal diseases: a preliminary observational study. *Crit Care* 2011;15:R50.





# Effect of Obsessive Compulsive Disorder on Word Stem Completion Test (WSCT) and Cognitive Processes

*Obsesif Kompulsif Bozukluğun Kelime Kökü Tamamlama Testi (KKTT) ve Bilişsel Süreçlere Etkisi*

Emine Fusun Akyuz Cim<sup>1</sup>, Adem Aydın<sup>2</sup>, Abdullah Atlı<sup>3</sup>, Faruk Kurhan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Demiroglu Bilim University Faculty of Medicine, Sisli Florence Nightingale Hospital, Istanbul;

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Konya; <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakir; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Yuzuncu Yil University Faculty of Medicine, Van, Turkey

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the relationship between implicit memory performance and cognitive processes in individuals with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD).

**Material and Method:** In this study, we aimed to investigate the relationship between implicit memory performance and cognitive processes by comparing a group of 30 Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) patients that presented to Yüzüncü Yıl University Medical School Hospital Psychiatry Polyclinic and a group of 40 healthy subjects. Both groups were administered demographic data form and the Word Stem Completion Test (WSCT). The patient group was additionally administered Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS), Metacognitions Questionnaire 30 (MCQ-30), Thought-Action Fusion Scale (TAFS), and Obsessive Beliefs Questionnaire-44 (OBQ-44).

**Results:** It was determined that the increase in Y-BOCS and cognitive parameters (TAFS, OBQ-44, MCQ-30) scores adversely affected the performance of WSCT. The mean WSCT score was  $7.63 \pm 3.05$  in the patient group and  $6.30 \pm 2.09$  in the control group ( $p=0.034$ ). TAF parameter is the most important cognitive parameter affecting implicit memory performance.

**Conclusion:** In OCD, implicit memory performance is adversely affected as the severity of the disease increases.

**Key words:** obsessive-compulsive disorder; implicit memory; thought-action fusion; metacognition

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, Obsesif Kompulsif Bozukluğu (OKB) olan bireylerde örtük bellek performansı ile bilişsel süreçlerin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışma; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran; 30 Obsesif

Kompulsif Bozukluk (OKB) tanılı hasta ve rastgele seçilen 40 kişilik sağlıklı kontrol grubunda örtük bellek performansı ile bilişsel süreçler değerlendirildi. Her iki grup için; örtük bellek performansını değerlendiren Kelime Kökü Tamamlama Testi (KKTT) ve Sosyo-demografik bilgi formu uygulandı. Hasta grubuna ise bu teste ilave olarak, Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOCS), Boyutsal Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (DY-BOCS), Obsesyonel İnanışlar Ölçeği (OIÖ), Düşünce Eylem Kaynaşması Ölçeği (TAF) ve Üst Biliş Ölçeği (ÜBÖ) uygulandı.

**Bulgular:** Yapılan değerlendirme neticesinde; Y-BOCS ve bilişsel parametrelerin (TAF-OIÖ-ÜBÖ) puanlarındaki artışın KKTT performansını ters yönde etkilediği saptandı. Ortalama KKTT skoru hasta grubunda  $7,63 \pm 3,05$ , kontrol grubunda  $6,30 \pm 2,09$  idi ( $p=0,034$ ). Örtük bellek performansını en fazla etkileyen bilişsel parametre ise TAF parametresi idi.

**Sonuç:** OKB'da, hastalığın şiddeti arttıkça örtük bellek performansı olumsuz etkilediği saptandı.

**Anahtar kelimeler:** obsesif-kompulsif bozukluk; örtük bellek; düşünce eylem kaynaşması; üst biliş

## Introduction

Memory is classified into two types based on the level of consciousness during information processing: explicit and implicit<sup>1</sup>. Explicit memory is defined as the intentional recollection of information while implicit memory reflects the unintentional recollection of information<sup>2,3</sup>. Moreover, while explicit memory is effective in action planning, implicit memory is independent of verbal processing<sup>4</sup>.

**İletişim/Contact:** Emine Fusun Akyuz Cim, Demiroglu Bilim University Medical Faculty, Sisli Florence Nightingale Hospital, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey • Tel: 0505 953 23 83 • E-mail: drfusunakyuz@hotmail.com • Geliş/Received: 09.02.2020 • Kabul/Accepted: 06.09.2020

**ORCID:** Emine Fusun Akyuz Cim, 0000-0001-9313-4056 • Adem Aydın, 0000-0003-3687-6832 • Abdullah Atlı, 0000-0003-3300-3665 • Faruk Kurhan, 0000-0003-3718-0458

Implicit memory, first defined by Reber in 1967, is highly useful in the acquisition of sportive and motor skills<sup>5</sup>. Studies have shown that performance on implicit memory is unrelated to general intelligence and the cognitive function level<sup>6</sup>.

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a psychiatric disorder characterized by obsessions and compulsions. Obsessions are repetitive and unwanted thoughts, urges, or images, while compulsions are repetitive behaviors and cognitive rituals occurring secondary to obsessions. Memory studies in OCD have primarily focused on the elements of explicit memory such as working memory<sup>7,8</sup>, visual-spatial memory, and verbal memory<sup>9</sup>.

Literature reviews indicate a limited number of studies reporting on implicit memory performance in pre-conscious information processing in OCD patients<sup>10</sup>. While some of these studies have reported that implicit memory is impaired<sup>11</sup>, some others have suggested that it is preserved in OCD patients<sup>12</sup>.

Dysfunctional thoughts have a role in the cognitive models of OCD<sup>13</sup>. Our present study, the implicit memory performance and the cognitive status of the participants were evaluated. We also evaluated the parameters associated with dysfunctional thoughts in patients with OCD, including obsessive beliefs, metacognition, and thought-action fusion (TAF).

## Material and Method

The study included a total of 70 participants comprising 30 patients that were being treated and followed up due to OCD in Yüzüncü Yil University Medical School Training and Research Hospital Psychiatry Clinic and 40 healthy subjects. Local ethics committee approval was obtained before the study (YYU-2012-02). Participation consent form was obtained from the participants.

The criteria for inclusion in the control group were being 18–55 years of age, absence of any psychiatric pathology according to DSM-V criteria, absence of neurological disease and normal mental capacity. Criteria for inclusion in the case group=Obsessive-compulsive disorder diagnosis, absence of psychotic symptoms, normal mental capacity.

The patients were administered sociodemographic data form, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS), Metacognitions Questionnaire-30 (MCQ-30), Thought-Action Fusion Scale (TAFS), Obsessive Beliefs Questionnaire-44

(OBQ-44) and Word Stem Completion Test (WSCT). In contrast, the healthy subjects were administered demographic data form and WSCT only.

### *Sociodemographic Data Form*

The sociodemographic data form was developed by the researchers to assess patients' sociodemographic (age, gender, marital status, occupation, educational level and status, socioeconomic status) and clinical (prior diseases and OCD-related conditions) characteristics.

### *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)*

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) is a clinician-administered scale for the assessment of the type and severity of OCD symptoms. Y-BOCS consists of 19 items and each item is rated on a scale of 0–4. Adaptation, validity, and reliability studies have been conducted by Karamustafalioglu et al.<sup>14</sup>.

### *Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS)*

The DY-BOCS is a interview-based scale for assessing the severity of OCD. It has 88-item OCD symptoms checklist for each OCD symptoms dimension.

### *Metacognitions Questionnaire-30 (MCQ-30)*

The term 'metacognition' was first coined by Flavell<sup>15</sup>, referring to one's knowledge concerning the system, structure, and the function of one's own cognitive processes. The short form of the scale has 30 items (MCQ-30).

### *Thought-Action Fusion Scale (TAFS)*

Thought-Action Fusion (TAF) is another cognitive parameter measured in our study. TAF refers to the belief that thinking about an action is equivalent to actually carrying out that action. Thought-Action Fusion Scale (TAFS) consists of 5-point Likert-type items. Adaptation study has been conducted by Yorulmaz et al.<sup>16</sup>.

### *Obsessive Beliefs Questionnaire-44 (OBQ-44)*

Obsessive Beliefs Questionnaire 44 (OBQ-44) is a 44-item scale developed for assessing non-objective belief domains contributing to the conversion of intrusive thoughts to clinical obsessions. The scale consists of 3 subscales: (I) responsibility and threat estimation, (II) importance and control of thoughts, and (III) perfectionism and intolerance of uncertainty. Adaptation, validity, and reliability studies have been conducted by Besiroglu et al.<sup>17</sup>.

### Word Stem Completion Test (WSCT)

Word Stem Completion Test (WSCT) is used for measuring the preparatory effect of repetition on learning and memory. Adaptation study has been conducted by Tavat and Can<sup>18</sup>.

The WSCT test consists working phase and intermediate phase. 25 pairs of words are used in the study phase. Participants evaluate 25 words on the first page with implicit coding at the first part of study phase. In the intermediate step, the names of the famous are given and the participants are asked to fill the surnames of the famous. In the last step of the study phase, the first syllables of the 25 words are given. The 25 completed words are compared to the words on the first worksheet. The participant is asked to fill the first syllables with the first word that will come into their mind. The first two words are excluded due to the primacy effect and the last two words are excluded from the analysis due to the recency effect.

Data were analyzed using SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Correlations were analyzed using Pearson Product-Moment Correlation Coefficient (PPMCC). A *p* value of <0.05 was considered significant.

### Results

Mean age was  $30.63 \pm 7.95$  years in the patient group and  $31.27 \pm 9.11$  years in the control group. Age had no significant effect on WSCT scores ( $p=0.759$ ) and the correlation coefficient between age and WSCT scores was  $-0.329$ . Moreover, no significant difference was found between the patient and control groups with regard to age ( $t$  test= $-0.307$ ;  $p=0.759$ ). Mean WSCT score was  $7.63 \pm 3.05$  in the patient group and  $6.30 \pm 2.09$  in the control group. The  $t$ -test indicated that the WSCT scores were significantly higher in the patient group compared to the control group ( $t$  test= $2.167$ ;  $p=0.034$ ) (Table 1).

Table 2 presents the correlations between the scores of the scales administered in the patient group and the severity of OCD symptoms. Accordingly, Pearson Product-Moment Correlation Coefficient (PPMCC) indicated a strong negative correlation between WSCT scores and the severity of OCD symptoms. Correlations were found between the OBQ-44, MCQ-30, TAFS, Y-BOCS, DY-BOCS scores and the WSCT scores.

The scores of the scales indicating the severity of OCD symptoms (Y-BOCS and DY-BOCS) and of the scales used for the measurement of cognitive functions (TAFS, OBQ-44, and MCQ-30) increased, the performance on WSCT decreased. Of the cognitive parameters analyzed in the study, TAF was the most effective parameter on the WSCT performance.

**Table 1.** Mean age and WSCT scores in both groups

	Patient group (n=30)	Control group (n=40)	<i>p</i> value
Mean age (years)	$30.63 \pm 7.95$	$31.27 \pm 9.11$	0.759
Mean WSCT score	$7.63 \pm 3.05$	$6.30 \pm 2.09$	0.034

Values are given as mean  $\pm$  standard deviation (SD).  
A *p* value of <0.05 was considered significant.

**Table 2.** Correlation coefficients in the patient group (PPMCC)

	1. WSCT	2. Y-BOCS	3. DY-BOSCS	4. OBQ-44	5. TAFS	6. MCQ-30
1. WSCT	-					
2. Y-BOCS	-0.84 **	-				
3. DY-BOCS	-0.83 **	0.96 **	-			
4. OBQ-44	-0.52 **	0.60 **	0.62 **	-		
5. TAFS	-0.78 **	0.74 **	0.77 **	0.80 **	-	
6. MCQ-30	-0.70 **	0.53 **	0.60 **	0.60 **	0.79 **	-

Pearson moments multiplication correlation coefficients calculated between variables in the patient group.

\*\*  $p < 0.05$

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, DY-BOCS: Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, MCQ-30: Metacognitions Questionnaire-30, TAFS: Thought-Action Fusion Scale, OBQ-44: Obsessive Beliefs Questionnaire-44, WSCT: Word Stem Completion Test.

### Discussion

Implicit memory was primarily evaluated in amnesic patients<sup>2</sup>. In these studies, age and the coexistence of dementia were used as the primary criteria for the selection of patients for the evaluation of implicit memory.

Although the WSCT performance can be affected by frontal lobe degeneration, it may not be affected until the age of 70–80 years<sup>19</sup>. Additionally, it has also been shown that the performance on perceptual implicit memory may not be affected even in patients with severe neuropathological symptoms<sup>20</sup>.

Implicit learning is different in adults from that in children. Adults often use explicit memory while children appear to excel in implicit memory for the acquisition of cognitive skills<sup>21</sup>. Moreover, studies have shown that children have a better implicit memory capacity compared to adults<sup>22</sup>.

In our study however, age had no significant effect on the WSCT performance. Meaningfully, the studies indicating a significant effect of age on the WSCT performance have evaluated both children and adults. However, our study had a relatively narrow age range.

Some of the studies investigating the association between implicit memory and OCD have reported that implicit memory is protected<sup>12</sup> while the others have suggested that it is reduced<sup>23</sup> in OCD patients. In our study, the scores of the scales indicating the severity of OCD symptoms (Y-BOCS and DY-BOCS) and of the scales used for the measurement of cognitive functions (TAFS, OBQ-44, and MCQ-30) increased, the performance on WSCT decreased.

The inconsistency among the studies investigating implicit memory performance in OCD patients could be related to the drugs used by the patients included in these studies<sup>24</sup>. Of these drugs, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are known to have a potential to reduce the symptoms and to reverse the hyperactivity in the striatum and associated frontal regions<sup>25</sup>. Based on these findings, it is safe to assert that drug use can increase the WSCT performance. In our study, the patient group was heterogeneous in terms of drug use.

In OCD patients, implicit memory deficits are compensated by the performance on hippocampus-dependent explicit memory<sup>26</sup>. Hypothetically, then, implicit memory performance could have a compensatory effect on explicit memory deficits. In our study, however, no evaluation was performed for explicit memory performance.

There is a positive clinical relationship between OCD and implicit memory. Implicit contextual information is considered to reduce anxiety caused by obsessive behaviors<sup>27</sup>.

In our study, as the Y-BOCS and DY-BOCS scored increased, the WSCT scores decreased, which implies that there is an inverse relationship between the effect on implicit memory functions and the severity of OCD symptoms.

The flexibility in cognitive processes can be affected by OCD. The response of implicit information to a stimulus can be less variable and biased. Explicit memory deficits are mostly seen in patients with repetitive control rituals<sup>28</sup>. Therefore, good implicit memory performance could be expected to reduce the severity of the disorder. According to our study result; the implicit memory performance was impaired with the severity of the disorder.

In our study, the increase in cognitive parameters (thought-action fusion, obsessive beliefs, and meta-cognition) had an adverse effect on the WSCT performance, with the highest effect seen in TAF. This finding could be explained by the relationship between the severity of the disease and these parameters, as in the relationship between the severity of the disease and Y-BOCS and DY-BOCS. The severity of the disease may also be affecting the WSCT performance besides implicit memory performance like explicit memory.

Thought-action fusion (TAF) refers to the tendency to assume that certain thoughts increase the likelihood of catastrophic events. TAF can lead to pathological anxiety and adverse effects even in the absence of obsessive symptoms<sup>29</sup>. TAF is also effective in the etiology and progression of OCD. Additionally, TAF is a fundamental factor that can cause variation in the elements involved in the phenomenology of OCD, such as responsibility and overthinking<sup>30</sup>.

As TAF is independent from obsessive symptoms and has a key role in the progression of these symptoms, it is considered to be dissimilar to other cognitive parameters. Nevertheless, further studies are needed to investigate the relationship between TAF and implicit memory performance.

Our study was limited since the patient group was heterogeneous in terms of drug use and no evaluation was performed for explicit memory performance.

The severity of OCD increases, the implicit memory performance decreases. TAF was found to be the most effective cognitive parameter on implicit memory performance. Further studies evaluating explicit memory performance in patients receiving no pharmacological

treatment are needed to provide a deeper insight into the relationship between implicit memory and the cognitive dysfunction in OCD patients.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by authors.

### Financial Disclosure

The authors declared that this study received no financial support.

## References

- Schacter DL. Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 1987;13(3):501-18.
- Graf P, Schacter DL. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 1985;11(3):501-18. doi:10.1037/0278-7393.11.3.501.
- Roediger HL. Implicit memory: Retention without remembering. *American Psychologist* 1990;45(9):1043-56.
- Heuer H, Schmidtke V. Secondary-task effects on sequence learning. *Psychological Research* 1996;59:119-33.
- Reber AS. Implicit learning of artificial grammars. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 1967;6(6):855-63.
- Gebauer GF, Mackintosh NJ. Psychometric intelligence dissociates implicit and explicit learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 2007;33(1):34-54. doi:10.1037/0278-7393.33.1.34.
- Li B, Mody M. Cortico-striato-thalamo-cortical circuitry, working memory and obsessive-compulsive disorder. *Front Psychiatry* 2016;7:78. doi:10.3389/fpsy.2016.00078.
- Diwadkar VA, Burgess A, Hong E, Rix C, Arnold PD, Hanna GL, et al. Dysfunctional activation and brain network profiles in youth with obsessive-compulsive disorder: a focus on the dorsal anterior cingulate during working memory. *Front Hum Neurosci* 2015;9:149. doi:10.3389/fnhum.2015.00149.
- Batistuzzo MC, Balardin JB, Martin Mda G, Hoexter MQ, Bernardes ET, Borcato S, et al. Reduced prefrontal activation in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder during verbal episodic memory encoding. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54(10):849-907. doi: 10.1016/j.jaac.2015.06.020.
- Park SE, Yang JC, Jeong GW. Neuroanatomical assessment of the impact of negative emotion on implicit memory in patients with obsessive compulsive disorder. *Acta Neuropsychiatr* 2016;28(4):206-13. doi: 10.1017/neu.2015.63.
- Deckersbach T, Savage CR, Curran T, Bohne A, Wilhelm S, Baer L, et al. A study of parallel implicit and explicit information processing in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(10):1780-82.
- Foa EB, Amir N, Gershuny B, Molnar C, Kozak MJ. Implicit and explicit memory in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 1997;11(2):119-29.
- Fisher PL, Wells A. Metacognitive therapy for obsessive-compulsive disorder: A case series. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 2008;39(2):117-32. doi:10.1016/j.jbtep.2006.12.001.
- Karamustafalıoğlu KO, Üçüncü AM, Ulusoy M, Erkmen H. Validity and reliability study of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Bursa: Savas Ofset; 1993:86.
- Flavell JH. Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist* 1979;34(10):906-11. doi:10.1037/0003-066X.34.10.906.
- Yorulmaz O, Yılmaz AE, Gençöz T. Psychometric properties of the Thought-Action Fusion Scale in a Turkish sample. *Behaviour Research Therapy* 2004;42(10):1203-14. doi:10.1016/j.brat.2003.08.005.
- Boysan M, Besiroğlu L, Çetinkaya N, Atlı A, Aydın A. The validity and reliability of the Turkish version of the Obsessive Beliefs Questionnaire-44 (OBQ-44). *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010;47(3):216-22. doi:10.4274/npa.5454.
- Tavat B. Implicit and Open Directives, The Effect of Coding and Presentation Type on New Approaches. Unpublished Master's Thesis, Hacettepe University, Ankara; 1991.
- Light LL, Singh A. Implicit and explicit memory in young and older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 1987;13(4):531-41. doi:10.1037/0278-7393.13.4.531.
- Fleischman DA, Wilson RS, Gabrieli JDE, Schneider JA, Bienias JL, Bennett DA. Implicit memory and Alzheimer's disease neuropathology. *Brain* 2005;128(9):2006-15. doi:10.1093/brain/awh559.
- Smalle EHM, Page MPA, Duyck W, Edwards M, Szmalec A. Children retain implicitly learned phonological sequences better than adults: a longitudinal study. *Dev Sci* 2018;21(5):e12634. doi: 10.1111/desc.12634.
- Ullman MT. Contributions of memory circuits to language: the declarative/ procedural model. *Cognition* 2004;92(1-2):231-70. doi:10.1016/j.cognition.2003.10.008.
- Kim MS, Kim YY, Kim EN, Lee KJ, Ha TH, Kwon JS. Implicit and explicit memory in patients with obsessive-compulsive disorder: an event-related potential study. *J Psychiatr Res* 2006;40(6):541-49. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.05.007.
- Kelmendi B, Adams T Jr, Jakubovski E, Hawkins KA, Coric V, Pittenger C. Probing Implicit Learning in Obsessive-Compulsive Disorder: Moderating Role of Medication on the Weather Prediction Task. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2016;9:90-5. doi: 10.1016/j.jocrd.2016.03.003.
- Atmaca M. The Effects of Psychopharmacologic and Therapeutic Approaches on Neuro-imaging in Obsessive-compulsive Disorder. *Curr Neuropharmacol* 2013;11(1):109-13. doi: 10.2174/157015913804999414.

26. Rauch SL, Wedig MM, Wright CI, Martis B, McMullin KG, Shin LM, et al. Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61(3):330-36. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.12.012.
27. Gu BM, Kukreja K. Obsessive-compulsive disorder and memory-mixing in temporal comparison: is implicit learning the missing link? *Front Integr Neurosci* 2011;5:38. doi: 10.3389/fnint.2011.00038.
28. Hezel DM, McNally RJ. A Theoretical review of cognitive biases and deficits in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychol* 2016;121:221-232. doi: 10.1016/j.biopsycho.2015.10.012.
29. Abramowitz JS, Whiteside S, Lynam D, Kalsy S. Is thought-action fusion specific to obsessive-compulsive disorder?: a mediating role of negative affect. *Behaviour Research Therapy* 2003;41(9):1069-79. doi: 10.1016/s0005-7967(02)00243-7.
30. Amir N, Freshman M, Ramsey B, Neary E, Brigidi B. Thought-action fusion in individuals with OCD symptoms. *Behaviour Research Therapy* 2001;39(7):765-76. doi:10.1016/S0005-7967(00)00056-5.



# Erzurum İli Ölüm Bildirim Sistemi Verilerinin Zamansal Değişimi ve 2017 Yılı Ölümlerinin Değerlendirilmesi

Temporal Change of Erzurum City Death Notification System Data and Evaluation of 2017 Deaths

Meryem Merve Ören<sup>1</sup>, Emine Füsün Karaşahin<sup>2</sup>, Mahmut Uçar<sup>3</sup>, Özgür Çelebi<sup>2</sup>, Savaş Karahasanoğlu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul; <sup>2</sup>Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü, <sup>3</sup>Erzurum Yakutiye Belediye Başkanlığı, <sup>4</sup>Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Erzurum, Türkiye

## ABSTRACT

**Aim:** Vital statistics are statistics of health-related records such as birth, death, suicide, marriage, and divorce and are the main data sources for determining the health status of countries, planning and evaluating health services and directing public health studies. This study aimed to determine the reasons for death and evaluation of the trend in the registration of the reasons of death according to the ICD-10.

**Material and Method:** Our study was carried out on the data obtained from the death reporting system (DRS), which were between the years of 2013–2017, which were one year old and over and whose permanent residence was Erzurum. It is a descriptive study. Goodness of fit test was used in statistical analysis to determine the difference according to monthly, seasonal and time zones.  $p < 0.05$  was accepted for statistical significance.

**Results:** The rate of logging in with the ICD-10, which was 21% in 2013, reached 58% in 2017. 1123 (49.8%) of the deaths were male, 82.2% of them were 65 years old and above. The most death rate is between 8:00–11:59 between hours of death ( $p < 0.001$ ). Circulatory system diseases are in the first place with 54.9% in causes of death, while cancers are the second with 15%. The rate of malignant neoplasms of the larynx and trachea/bronchus/lung is the first with 23.3% of the tumors with the cause of death, while the stomach cancer is the second with 22.7%.

**Conclusion:** In order to analyze the death statistics safely, records must be made with the internationally accepted diagnostic classification. In our study, it was similar to Turkey's cause of death statistics. However, the striking point was especially in cancer types among cancer-related deaths. In particular, deaths due to stomach cancer is much higher than the average of Turkey and should be investigated.

**Key words:** death reporting system; ICD 10; cause of deaths; Erzurum

## ÖZET

**Amaç:** Hayati istatistikler doğum, ölüm, intihar, evlenme ve boşanma gibi sağlıkla ilgili kayıtların istatistikleri olup ülkelerin sağlık durumunun saptanması, sağlık hizmetlerinin planlanması, değerlendirilmesi ve halk sağlığı çalışmalarının yönlendirilmesi açısından temel veri kaynaklarıdır. Bu çalışma, ölüm nedenlerinin ICD-10 tanı koduna göre kaydedilmesindeki değişimin ve Erzurum'da meydana gelen ölümlerin değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamız 2013–2017 yılları arasında, bir yaş ve üzerinde gerçekleşen ve daimi ikameti Erzurum olan ölüm bildirimlerinin ölüm bildirim sisteminden (ÖBS) elde edilen verileri üzerine yapılmıştır. Tanımlayıcı bir çalışmadır. İstatistiksel analizlerde aylık, mevsimsel ve saat dilimlerine göre farklılığının belirlenmesi için Goodness of fit testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi.

**Bulgular:** Erzurum ili ÖBS verilerinde, 2013 yılında %21 olan ICD-10 tanı kodu ile giriş yapma sıklığı 2017 yılında %58'e ulaşmıştır. Ölümlerin 1123'i (%49,8) erkek, %82,2'si 65 yaş ve üzerindedir. Ölüm saatlerine göre ölümlerin çoğu 8:00–11:59 saatleri arasında ( $p < 0,001$ ). Ölüm sebeplerinde dolaşım sistemi hastalıkları %54,9 ile ilk sırada yer alırken kanserler %15 ile ikinci sırada gelmektedir. Gırtlak ve soluk borusu/bronş/akciğerin kötü huylu tümörü oranı ölüm nedeni tümör olanlar içinde %23,3 ile ilk sırada iken midenin kötü huylu tümörü ise %22,7 ile ikinci sıradadır.

**Sonuç:** Erzurum'da ölüm nedenleri Türkiye istatistikleri ile benzer tespit edilmiştir. Özellikle dikkat çeken nokta kansere bağlı ölümler içerisindeki kanser türlerinde olmuştur. Mide ve özofagus kanserine bağlı ölümler Erzurum ilinde Türkiye ortalamasının oldukça üzerinde olduğu belirlenmiştir. Ölüm istatistiklerinin güvenle analiz edilebilmesi için uluslararası kabul gören tanı sınıflaması ile kayıtların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** ölüm bildirim sistemi; ölüm nedenleri; ICD 10; Erzurum

**İletişim/Contact:** Meryem Merve Ören, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye • Tel: 0552 225 53 49 • E-mail: meryem.oren@istanbul.edu.tr • **Geliş/Received:** 12.02.2020 • **Kabul/Accepted:** 12.08.2020

**ORCID:** Meryem Merve Ören, 0000-0002-3383-7830 • Emine Füsün Karaşahin, 0000-0003-4145-8117 • Mahmut Uçar, 0000-0003-2740-6476 • Özgür Çelebi, 0000-0003-4578-9474 • Savaş Karahasanoğlu, 0000-0002-5306-1304

## Giriş

Bir toplum için en önemli hastalık en sık görülen, en fazla engelliliğe ve ölüme yol açan hastalıktır<sup>1</sup>. Bu yaklaşımla ölümlerin nedenlerinin belirlenmesi, niceliksel ve niteliksel olarak incelenmesi sağlık sisteminde önceliklere karar verilmesi ve önlemlerin alınması için önemlidir.

Ülkemizde ölümler ile ilgili veriler 1931 yılından bu yana toplanmaktadır. Başlangıçta 25 il merkezinden toplanan veriler, 1950’de tüm il merkezlerini ve 1957’de il ve ilçe merkezlerini kapsayacak şekilde genişletilmiştir. 2009 yılından itibaren tüm ölümlerin kayıt altına alınması sağlanmıştır<sup>2</sup>. Bu kayıtların hekim tarafından ve “ölüm belgesi” doldurularak yapılması esas olmuştur. Bu yıllarda önce el ile doldurulan belgeler daha sonra elektronik ortama aktarılmakta ve Sağlık Bakanlığı, Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü, Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) sistemlerine kaydedilmektedir<sup>3</sup>.

Farklı sistemlere kayıtların ayrı ayrı yapılması bilgilerde tutarsızlıklara ve eksikliklere sebep olmuştur<sup>4</sup>. Ölümler ile ilgili bilgilerin eksiksiz, hızlı ve verimli toplanması için bu sistemlerin birbiri ile entegre olabildiği, dinamik, tek bir sisteme gereksinim ortaya çıkmıştır. Buna yönelik olarak ölümler ile ilgili bilgilerin kaydedilmesi için TÜİK ve Sağlık Bakanlığı tarafından elektronik kayıt sistemi oluşturulmuştur. Bu sistem “Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS)” olarak adlandırılmıştır. İnternet tarayıcıları üzerinden “<https://obs.saglik.gov.tr/>” adresi ile ulaşılabilen bildirim sistemi tüm Türkiye’de 2013 yılından itibaren kullanılmaktadır<sup>3</sup>. Bu elektronik kayıt sistemine “ölüm belgesi” ndeki tüm sorular aktarılmıştır. Bu kapsamda tüm ölümler için ölen kişinin kimlik ve adres bilgilerinin, ölümün zamanının, bulaşıcı hastalık kaynaklı olup olmadığının, adli olay veya yaralanma sonucu ölüm olup olmadığının, otopsi yapılıp yapılmadığının ve tespit edilen ölüm nedeninin kaydedilmesi gerekmektedir. Ölüm nedeni bilgisi doğrudan ölüme neden olan hastalık ve ölüm ile sonuçlanan bu durumun altında yatan sebeplerden oluşmaktadır. Kaydedilen her bir neden için nedenin başlangıcından ölüme dek geçen sürenin de kaydedilmesi gerekmektedir. Sistem ölüm nedeni kayıtlarının Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10 (ICD-10)’a göre kaydedilmesini gerektirmekle birlikte nedenlerin el ile yazılmasına da olanak vermektedir.

Ölüm ile ilgili bilgilerin ÖBS’ye kaydedilmesinde sağlık kuruluşunda gerçekleşen ölümlerde kurumdaki görevli hekim, sağlık kuruluşu dışında gerçekleşen ölümlerde

belediye hekimi veya ilçe sağlık müdürlüğü/toplum sağlığı merkezi hekimi veya aile hekimi sorumludur. ÖBS’ye kaydedilen her verinin İl Sağlık Müdürlüklerinde görevlendirilmiş ve ÖBS kullanımı ile ilgili eğitim almış bir hekim tarafından ICD-10 kodlamaları ve ölüm nedeni bilgileri açısından teknik kontrolü sağlanmaktadır. Kontrolün ardından düzeltilmesi gereken veriler kaydı yapan hekime bir iş günü içerisinde düzeltilmek üzere iade edilmekte, onaylanan veriler ise ÖBS üzerinden kaydedilerek TÜİK’e iletilmektedir<sup>3</sup>.

Kaydedilen bu veriler her yıl TÜİK tarafından derlenerek ölüm istatistikleri açıklanmaktadır. Kaba ölüm hızı (bin kişi başına düşen ölüm sayısı), bebek ölüm hızı (bin canlı doğum başına ölen bebek sayısı), beş yaş altı ölüm hızı (doğumdan beş yaşına kadar olan dönemdeki ölüm olasılığı), yüz bin nüfus başına düşen intihar sayısı ve nedene özel orantılı ölüm hızı bu kapsamda yer alan mortalite ölçütlerindedir<sup>5</sup>.

Dünyada kaba ölüm hızı binde 7,5 olup ölüm nedenlerinde 2016 yılı için iskemik kalp hastalıkları, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alt solunum yolu hastalıkları, Alzheimer hastalığı ve diğer demans türleri, akciğer kanseri ilk 10’daki hastalıklar içerisinde yerini almaktadır<sup>6,7</sup>. Türkiye’deki duruma baktığımızda kaba ölüm hızı binde 5,3 ve en sık ölüm nedenleri de dünya ile benzer şekilde kalp hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları ve kanserlerdir. TÜİK 2017 yılı raporunda ICD-10 Ana Tanı Gruplarına Göre Ölüm Nedenleri arasında ilk üçte dolaşım sistemi hastalıkları (%38), neoplazmlar (%23), solunum sistemi hastalıkları (%12) yer almıştır<sup>5</sup>.

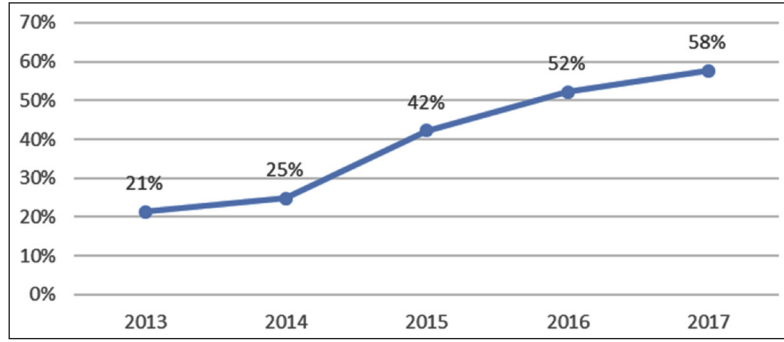
ÖBS sistemi tüm ülkede kullanılmaya başlandığından beri altı yıl geçmiş olmasına rağmen yayınlanan çalışmalarda ölüm nedenlerinin ICD- 10 tanı kodu sınıflamasına göre kaydedilmesinde eksiklikler olduğu belirtilmektedir<sup>5,8,9</sup>.

Bu çalışma, Türkiye genelinde “Ölüm Bildirim Sistemi” internet kayıt sisteminin kullanılmaya başlandığı yıl olan 2013 ile 2017 yılları arasında ICD-10 tanı koduna göre ölüm nedenlerinin kaydedilme oranındaki değişimin incelenmesi ve 2017 yılı içerisinde Erzurum’da meydana gelen ölümlerin Türkiye ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

## Materyal ve Metot

Tanımlayıcı tipte olan çalışma Erzurum’da 2013–2017 yılları arasında gerçekleşen ölümlerin kayıtları üzerinden yürütülmüştür. Çalışmanın evrenini belirtilen tarihler arasında daimî ikameti Erzurum olarak kaydedilmiş





Şekil 1. Erzurum ilinde yıllara göre Ölüm Bildirim Sisteminde ICD-10 tanı kodu ile kayıt oranı.

olan ölümler oluşturmuş olup bebek ölümleri (canlı doğup 0–365 gün içerisinde olan ölümler) değerlendirme dışında bırakılmış, toplam 18,646 ölüm verisi dâhil edilmiştir. Tüm veriler İl Sağlık Müdürlüğüne ÖBS'den elde edilerek anonim kayıtlar haline getirilmiş ve araştırmacıların incelemesine sunulmuştur.

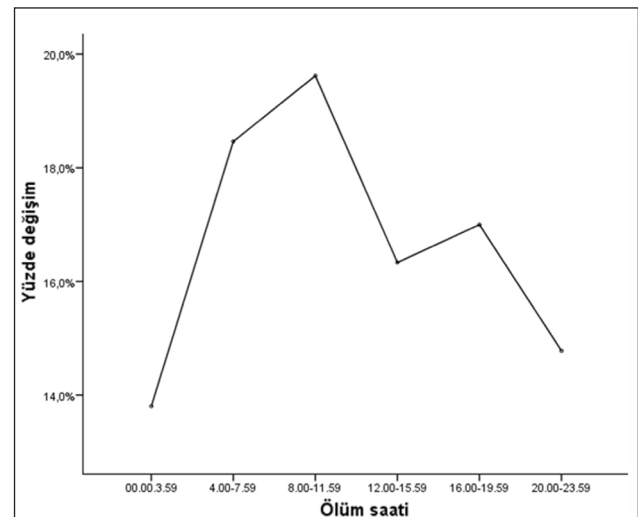
Yapılan değerlendirmede beş yıllık süre için ölüm nedenlerinin ICD-10 tanı koduna göre kaydedilip kaydedilmediği, yıllara göre kayıt sıklığındaki değişim incelenmiştir. Bunun yanında 2017 yılında meydana gelen ve sisteme ICD-10 tanı kodu kullanılarak kaydı yapılan ölümler ayrıntılı değerlendirilmiştir. Bu ölümlerin cinsiyete, yaş gruplarına, nedenlerine, zamansal olarak gerçekleştiği saate (bir gün 00,00–3,59, 4,00–7,59, 8,00–11,59, 12,00–15,59, 16,00–19,59, 20,00–23,59 olmak üzere dörder saatlik dilimlere bölünmüştür), aya ve mevsime göre dağılımı değerlendirilmiştir. Ölüm nedenlerinin dağılımı incelenirken Türkiye karşılaştırması için TÜİK ölüm istatistiklerinde kullanılan sınıflamaya göre ölüm nedenleri gruplandırılmıştır.

Tanımlayıcı analizlerde sürekli veriler ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerleri ile kesikli veriler yüzde oran ve sayılarla verilmiştir. İstatistiksel analizlerde ölümlerin aylara, mevsimlere ve saatlerine göre farklılığının tespit edilmesi için Goodness of fit testi kullanılmıştır. P değeri 0,05'ten küçük olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler, bilgisayar ortamında SPSS v21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) istatistik programında değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Erzurum ili ÖBS verilerinde, ölüm nedenlerinin ICD-10 tanı koduna göre kaydedilme sıklığı 2013 yılında 3501 ölümden %21 (n=746) iken 2017 yılında 3910 ölümden %58'e (n=2253) yükselmiştir (Şekil 1).

2017 yılı için Erzurum'da kaba ölüm hızı binde 5,4 olarak belirlenmiştir. ICD-10 tanı kodu kullanılarak kaydedilmiş olan 2253 ölümün 1123'i (%49,8) erkektir. Yaş ortalaması  $74,8 \pm 15,1$  (1–104) olup ölümlerin büyük çoğunluğu (1852, %82,2) 65 yaş ve üzerindedir. 65 yaş ve üzeri grupta ölümlerin dağılımı, 65–74 yaş grubu için %21,9, 75–84 için %33,9; 85 ve üzeri için ise %26,4 olarak saptanmıştır. Ölüm kayıtlarının ölüm saatlerine göre dağılımı incelendiğinde; ölümlerin en düşük 00:00–3,59 saatleri arasında (311; %13,8) ve en yüksek ise 8:00–11:59 saatleri arasında (442; %19,6) meydana geldiği tespit edilmiştir. Ölümlerin gerçekleştiği saate göre olan bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ( $p < 0,001$ ) (Şekil 2). Ölümlerin en sık gerçekleştiği aylar %9,5 Ağustos, %9,3 Ocak ve %8,9 ile Haziran aylarıdır. En az sıklıkta ise Aralık ayında (%7,3) saptanmıştır (Tablo 1).



Şekil 2. Erzurum ili 2017 yılı ölümlerinin günün dörder saatlik dilimlerine göre dağılımı.

**Tablo 1.** Erzurum ili 2017 yılına ait ölümlerin saate, aylara ve mevsimlere göre dağılımı

	Sayı	Yüzde	p*
Saat			
00,00–3,59	311	13,8	<0,001
4,00–7,59	416	18,5	
8,00–11,59	442	19,6	
12,00–15,59	368	16,3	
16,00–19,59	383	17,0	
20,00–23,59	333	14,8	
Ay			
Ocak	209	9,3	0,371
Şubat	181	8,0	
Mart	175	7,8	
Nisan	182	8,1	
Mayıs	190	8,4	
Haziran	201	8,9	
Temmuz	189	8,4	
Ağustos	214	9,5	
Eylül	187	8,3	
Ekim	180	8,0	
Kasım	181	8,0	
Aralık	164	7,3	
Mevsim			
İlkbahar	547	24,3	0,263
Yaz	604	26,8	
Sonbahar	548	24,3	
Kış	554	24,6	
Toplam	2,253	100,0	

\* Goodness of fit test sonucudur.

2017 yılı ölümlerinin %56'sı evde, %0,1'i işyerinde, %43,3'ü hastane veya ambulansda, %0,6'sı ise diğer yerlerde meydana gelmiştir. Ölüm şekline göre bakıldığında ölümlerin %98,3'ü (2214) bulaşıcı olmayan hastalık doğal ölüm, %0,9'u (21) bulaşıcı olmayan hastalık adli ölüm ve %0,8'i (18) bulaşıcı hastalık doğal ölüm şeklinde gerçekleşmiştir.

Ölüm sebeplerinde ilk sırada %54,9 ile dolaşım sistemi hastalıkları yer alırken ikinci sırada %15 ile kanserler ve onların hemen ardından %10,1 ile solunum sistemi hastalıkları gelmektedir (Tablo 2). 2017 yılı ölümlerinde ölüm nedeni "iyi huylu ve kötü huylu tümörler" olanlar içinde "gırtlak ve soluk borusu/bronş/akciğerin kötü huylu tümörü" sıklığı %25,1 ile ilk sırada iken "midenin kötü huylu tümörü" ise %23,6 ile ikinci sıradadır (Tablo 3).

**Tablo 2.** Erzurum ili 2017 yılına ait ölüm nedenlerinin TÜİK gruplamasına göre dağılımı

Ölüm nedenlerinin TÜİK gruplamaları	Sayı	Yüzde
Dolaşım sistemi hastalıkları	1,237	54,9
İyi huylu ve kötü huylu tümörler	339	15,0
Solunum sistemi hastalıkları	228	10,1
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	111	4,9
Enfeksiyon ve parazit hastalıkları	85	3,8
Semptomlar, belirtiler ve anormal bulgular, kötü tanımlanmış nedenler	79	3,5
Genitoüriner sistem hastalıkları	53	2,4
Endokrin (iç salgı bezi), beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar	48	2,1
Sindirim sistemi hastalıkları	21	0,9
Mental (Zihinsel) ve davranışsal bozukluklar	20	0,9
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler, travma	24	1,1
Diğer	8	0,4
Toplam	2,253	100,0

## Tartışma

Ölüm ve doğum bildirimlerinde standart bir sistem kullanılması ve kayıtsız kişi kalmaması sağlık hizmet sunumlarının planlanması, en önemlisi de herkesin görünür olması için önemlidir<sup>10</sup>. Erzurum ili beş yıllık ÖBS verilerine baktığımızda ölüm nedeni verilerinin kaydedilmesinde ICD-10 tanı kodlarının kullanım oranlarının arttığı görülmektedir. Ancak bu oran hala %60'larda seyretmektedir, bu da ölüm bildirim nedenlerinin standart incelemesinde zorluklara sebep olmaktadır.

Ölüm bildirimleri ülkemizde zorunlu olarak 2013 yılından bu yana "Ölüm Bildirim Sistemi" aracılığıyla internet üzerinden yapılmaktadır. Bu durum tüm ölümlerin sisteme kaydedilmesini sağlamıştır. ÖBS'ye bildirimde ICD-10 tanı kodu kullanılması istenmekle birlikte sistem ölüm nedenlerinin el ile kaydedilmesine de hala olanak vermektedir. Bu da hekimlerin ölüm nedenlerini kaydederken ICD-10 tanı kodlarına göre kayıt yapmamalarının sebeplerinden olabilir. Öte yandan evde ya da sağlık kurumu dışında gerçekleşen ölümlerin ÖBS bildirimi ilçede oluşturulan toplum sağlığı merkezi/ilçe sağlık müdürlüğü/entegre devlet hastanesi hekimleri ile aile hekimlerinden oluşan bir hekim havuzundan nöbet usulü yapılmaktadır. Bu durumda ölüm nedeni kayıtları daha çok ölen kişinin

**Tablo 3.** Erzurum ili 2017 yılına ait ölümlerde ölüm nedeni "iyi huylu ve kötü huylu tümörler" olanlar içerisindeki ilk 10 tanının Türkiye 2017 yılı ile karşılaştırılması

Ölüm nedeni "iyi huylu ve kötü huylu tümörler" olanlar içerisindeki ilk 10 tanı	Erzurum (n=339)		Türkiye (n=81527)	
	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde*
Gırtlak ve soluk borusu/bronş/akciğerin kötü huylu tümörü	85	25,1	24,495	30,6
Midenin kötü huylu tümörü	80	23,6	6,601	8,2
Prostatın kötü huylu tümörü	23	6,8	3,655	4,6
Pankreasın kötü huylu tümörü	21	6,2	4,872	6,1
Özofagusun kötü huylu tümörü	17	5,0	832	1,0
Kolonun kötü huylu tümörü	17	5,0	5,998	7,5
Lenfoid ve hematopoetik kötü huylu tümörü	14	4,1	6,206	7,7
Karaciğer, karaciğer içi ve safra kanallarının kötü huylu tümörü	13	3,8	3,196	3,9
Memenin kötü huylu tümörü	13	3,8	4,015	5,0
Rektum ve anüsün kötü huylu tümörü	6	1,8	1,270	1,6
Toplam	289	100	61,140	100

\*Yüzde değerleri kansere bağlı ölüm sayısı içerisindeki dağılımı ifade etmektedir.

yakınlarının verdiği beyanlara dayanmaktadır. ÖBS kullanması basit, kullanıcı dostu bir sistemdir fakat hekimlerin vefat eden kişiyi tanımaması elle giriş yapılmasına ve zaman zaman ICD-10 tanı kodlamasının dışına çıkılmasına sebep olabilir. Ülkemizde uygulanmakta olan aile hekimliği sisteminin özünde hekimin kişiyi doğumdan ölüme kadar bütüncül olarak değerlendirebilmesi vardır. Evde ya da sağlık kurumu dışında gerçekleşen ölümlerde ÖBS bildiriminin, kişinin kayıtlı olduğu aile hekimi tarafından yapılması bu sorunların aşılabilmesi için diğer bir çözüm olabilir.

Bu çalışmada ölümlerin gün içinde en sık öğleden önceki dört saatlik dilimde olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada ölümlerin zamansal olarak bimodal bir dağılım gösterdiğinden, ilk ve en büyük yükselişini sabahın erken saatlerinde ikinci yükselişini ise öğleden sonra yaptığından bahsedilmektedir<sup>11</sup>. Aynı zamanda kanser hastalarında yapılan bir çalışmada yine ölümlerin öğleden önceki zaman diliminde artış gösterdiği bulunmuştur<sup>12</sup>. Ölümlerin öğleden önceki dört saatlik dilimdeki artışına gece uykuda meydana gelen ölümlerin sabah tespit edilmesi katkı sağlamış olabileceği gibi iskemik kalp hastalığına bağlı ölümlerin sabah erken saatlerde gerçekleşmesi de neden olmuş olabilir<sup>11,12</sup>.

Ölümlerin mevsimsel ve aylara dağılımı ile ilgili istatistiksel fark saptanmamış olmakla birlikte mevsimlerden yaz mevsiminde (%26,8), aylardan Ocak (%9,3), Ağustos (%9,5) ve Haziran (%8,9) aylarında daha sık olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda sıcak ve

soğuk hava ile ölüm riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu ilişkinin bölgesel farklılıklar gösterdiğinden, kişilerin soğuk ve sıcak adaptasyonundan etkilenebileceğinden ve hava kirleticileri nedeniyle olabilecek mevsimsel artışın soğuk ile ilişkili ölümlerde karıştırıcı olabileceğinden bahsedilmektedir<sup>13,14</sup>. Erzurum ili de soğuk geçen kış mevsimlerine adaptasyonun yüksek olduğu bir ildir ve yaz aylarında olan ölümlerdeki artışın sebebi bu durum olabilir. Aynı zamanda ısınma amaçlı katı yakıt kullanımı hala yaygın olup Ocak ayında meydana gelen ölüm artışını açıklayabilir.

Ölüm nedenleri değerlendirildiğinde Türkiye ve dünyada olduğu gibi Erzurum ilinde de ilk sırayı dolaşım sistemi hastalıkları almıştır ve onu kanserler takip etmektedir<sup>5,6</sup>. Bununla birlikte kanserlere bağlı ölümlerin alt grupları incelendiğinde dünyada ve ülkemizde en çok öldüren kanser olarak saydığımız akciğer kanseri ilk sıraya yerleşmiştir. Buna karşın mide ve özofagus kanserlerine bağlı ölümlerdeki sıklığın Türkiye ortalamasından oldukça yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Tüm kanser ölümlerinin %23,6'sında mide kanseri, %5'inde özofagus kanserinin rol oynadığı görülmektedir. Türkiye verilerine bakıldığında ölümler sırasıyla %8,2 ve %1 olarak dünyada ise %8,2 ve %5,3 olarak görülmektedir<sup>4,5,15</sup>.

Tütün kullanımı, düşük meyve ve sebze tüketimi, salamurla gıdaların tüketimi mide ve özofagus kanseri ile ilişkili risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Aynı

zamanda çok miktarda ve sıcak olarak çay, kahve tüketimiyle özofagus kanserinin ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur<sup>15-17</sup>. Bahsi geçen riskli davranışlar Erzurum'da da yaygın olarak gözlemlenmekte olup bunu bildiren bir yayına rastlanmamıştır.

Erzurum'da ölüm nedenlerinin Türkiye istatistikleri ile benzer sıralamada olmasının rağmen kansere bağlı ölümlerde kanser türleri arasında ciddi bir farklılık mevcuttur. Ülkemizde tüm illerde aktif kanser kayıtçılığı yapılmakta olup kanser istatistikleri her yıl güncellenerek yayınlanmaktadır<sup>4</sup>. Fakat bu istatistiklerde kanserlerin bölgesel farklılık gösterip göstermediğine yönelik bir bilgi yer almamaktadır. Türkiye kanser istatistiklerine kanserlerin bölgesel olarak dağılımını içeren sonuçların eklenmesi bölgeye özel önlemlerin alınabilmesinin yanı sıra ölüm nedenlerinin yorumlanması için de gereklidir. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016'da yer alan ülke istatistikleri ile kanser kayıtçılığı ile elde edilen Erzurum ili Sağlık Müdürlüğü verileri kıyaslandığında en sık görülen kanser sıralamasının Erzurum'da Türkiye'den farklı olduğu anlaşılmaktadır. Erkek kanserlerinde Türkiye'de ilk beş sırada "trakea, bronş, akciğer", prostat, kolorektal, mesane ve mide varken, Erzurum'un ilk beş sıralaması "trakea, bronş, akciğer", prostat, mide, mesane ve kolorektal şeklindedir. Kadın kanserlerinde Türkiye'de ilk beş sırada meme, tiroit, kolorektal, uterus korpusu ve "trakea, bronş, akciğer" varken, Erzurum'un ilk beş sıralaması tiroit, meme, mide, kolorektal ve özofagus şeklindedir<sup>4</sup>. Mide ve özofagus kanserlerinden ölümlerin daha fazla görülmesi kanser kayıtçılığı verileri ile uyumlu olmakla birlikte bu kanserlere bağlı ölümlerin Türkiye ortalamasının oldukça üzerinde olması dikkate değerdir. Erzurum ilindeki bu sıklığın sebeplerini ortaya koymak için yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sağlık sistemi proaktif bir yaklaşım içerisinde olmalıdır ve sağlık politikalarına bu anlamda yön vermede kullanılan önemli bilgi kaynaklarından biri ölüm istatistikleridir. Ölüm kayıtlarının düzenli tutulması, nedenlerinin standart bir yöntemle kaydedilmesi ve kayıtların incelenmesi sonucunda doğru ve zamanında müdahalelere olanak tanır<sup>10,18</sup>.

Ölüm nedeni ile ilişkili analizlerin doğru ve güvenilir sonuçlar vermesi için ölüm nedeni kayıtlarının uluslararası kabul gören tanı sınıflaması ile yapılması ve bu konunun öneminin anlaşılabilmesi gerekmektedir. Bu kapsamda ÖBS kayıtlarının ICD-10 tanı koduna göre yapılması zorunlu hale getirilmelidir. Ayrıca

hekimlerin mezuniyet sonrası karşı karşıya kalacakları bu türlü sistemleri doğru kullanabilmeleri için tıp fakültelerinin eğitim programlarında özellikle mezuniyete yakın sınıflarda "ÖBS'nin doğru kullanımı" ve yanı sıra "ICD-10 tanı kodlarının kullanımı" ile ilgili dersler yer almalıdır. Mezuniyet öncesi olduğu gibi mezuniyet sonrası da hekimlere hizmet içi eğitimlerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

### Kısıtlılıklar

Çalışmamızda Erzurum ili ile ilişkili ölüm kayıtları ÖBS üzerinden elde edilmiş ve TÜİK Ölüm Nedeni İstatistiklerinde sunulan gruplama göz önüne alınarak ölüm nedenleri araştırmacılar tarafından sınıflandırılmıştır. Türkiye oranları ise TÜİK verilerinden elde edilmiştir. Bu nedenle değerlendirmelerde ölüm nedenleri gruplamalarından kaynaklı sapmalar oluşmuş olabilir.

Çalışmada ÖBS'ye ölüm nedenleri kaydedilirken ICD-10 tanı kodunun kullanılıp kullanılmadığı değerlendirilmiş olup ICD-10 tanı koduna göre yapılan kayıtların doğruluğu değerlendirilmemiştir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar, çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını ve çalışma için herhangi bir parasal destek almadığını beyan eder.

Çalışma 2. Uluslararası 20. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

### Kaynaklar

1. Fişek N. Türkiye'nin Sağlık Sorunları ve Çözüm Yolları. Prof Dr Nusret Fişek'in Kitaplaşmamış Yazıları - I.
2. Tezcan SG. Temel Epidemiyoloji. Ankara: Hipokrat Kitapevi; 2017.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) Genelgesi 2012/ 05. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı; 2012.
4. Türkyılmaz M, Baran Deniz E, Dündar S, Kavak Ergün A, Sevinç A, Tütüncü S et al. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019.
5. Türkiye İstatistik Kurumu. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2017. Ankara: Türkiye İstatistik Kurumu (İnternette); 2018.
6. World Health Organization WHO. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. 2018. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/) Erişim tarihi: 10.3.2019.

7. Bank TW. Death rate, crude (per 1000 people). <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.CDRT.IN> Erişim tarihi: 5.10.2019.
8. Altıntop İ, Kaynak MF, Tatlı M, Yurtseven A. Bir Eğitim Araştırma Hastanesindeki Ölüm Belgelerinin Retrospektif İncelenmesi. *Journal of Anatolian Medical Research* 2016; 1: 1-12.
9. Korkmaz T, Balaban B. Ölüm Raporlarında Belirtilen Ölüm Nedenlerinin Kendi Aralarında ve ICD Kodlarıyla Uyumunun Değerlendirilmesi. *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni* 2014; 52(2).
10. Setel PW, Macfarlane SB, Szreter S, Mikkelsen L, Jha P, Stout S et al. A scandal of invisibility: making everyone count by counting everyone. *The Lancet* 2007; 370(9598): 1569-77.
11. Mitler MM, Hajdukovic RM, Shafor R, Hahn PM, Kripke DF. When people die: cause of death versus time of death. *The American journal of medicine* 1987; 82(2): 266-74.
12. Gonçalves JF, Fonseca E, Alvarenga M, Morais MR. Temporal distribution of deaths in cancer patients during the day in different settings. *Journal of palliative medicine* 2005; 8(3): 528-33.
13. Anderson BG, Bell ML. Weather-related mortality: how heat, cold, and heat waves affect mortality in the United States. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2009; 20(2): 205.
14. Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. The time course of weather-related deaths. *Epidemiology* 2001; 12(6): 662-7.
15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018; 68(6): 394-424.
16. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Dong ZW et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *International journal of cancer* 2005; 113(3): 456-63.
17. Arnal MJD, Arenas ÁF, Arbeloa ÁL. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World journal of gastroenterology: WJG* 2015; 21(26): 7933.
18. Özdemir R, Öcek Z. İzmir Büyükşehir Belediyesi Mezarlıklar Müdürlüğü ve İzmir Sağlık Müdürlüğü'nün 2010 yılı ölüm kayıtlarının değerlendirilmesi: Bildirimlerin tutarlılığı ve tamlığı. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi* 2015; 13(1): 1-16.



# A Rare Cause of Urinary Retention in Women: Urethral Caruncle

*Kadınlarda Üriner Retansiyonun Nadir Bir Nedeni: Üretral Karunkül*

**Engin Kolukcu<sup>1</sup>, Tufan Alatlı<sup>2</sup>, Faik Alev Deresoy<sup>3</sup>, Latif Mustafa Ozbek<sup>4</sup>, Dogan Atılgan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Urology, Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Tokat; <sup>2</sup>Department of Emergency, Balıkesir University Faculty of Medicine, Balıkesir; <sup>3</sup>Department of Pathology, Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Tokat; <sup>4</sup>Department of Urology, Private Atasam Hospital, Samsun, Turkey

## ABSTRACT

Urethral caruncle is a benign lesion commonly encountered in women. Most of these lesions are smaller than 1 cm and are asymptomatic. In the present case report, the case of a 39 years old woman who applied to emergency department with acute urinary retention due to urethral caruncle was discussed with a literature review.

**Key words:** female; urinary retention; caruncle

## ÖZET

Kadınlarda üretral karunkül sık gözlenen benign bir lezyondur. Bu lezyonların büyük bir bölümü 1 cm altında olup asemptomatik seyretmektedir. Bu olgu sunumunda akut üriner retansiyon ile acil departmanına başvuran ve üretral karunkül tanısı konulan 39 yaşındaki kadın hastanın literatür bilgileri altında tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** kadın; üriner retansiyon; karunkül

## Introduction

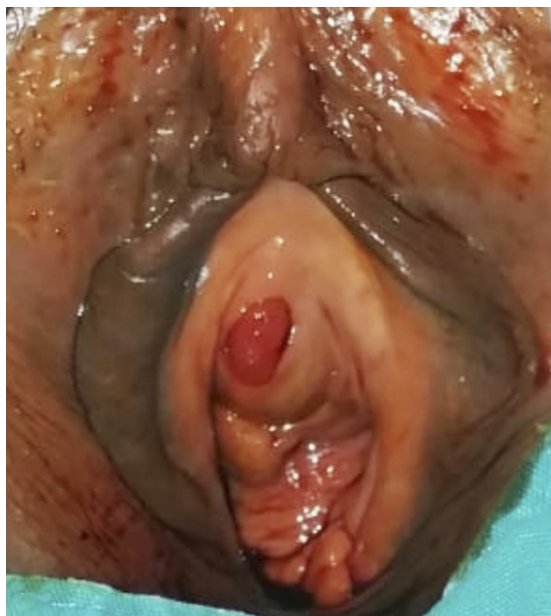
Urethral caruncle is one of the most commonly encountered benign lesions of female urethra. These benign formations can be seen in all age groups, but are often observed in the postmenopausal period. Urethral caruncles originate from the urethra posterior wall and mostly come out of the urethral meatus, so that lesions can only be diagnosed based on palpation. Urethral caruncles are observed in urogynecological examination as soft pink or red polypoid nodules, which usually protrude from urethral meatus. These lesions are mostly less than 1 cm and are asymptomatic<sup>1,2</sup>. However, patients can apply with very different symptoms such as hematuria, urethrorrhagia, dystonia, weak urine stream and urinary retention<sup>2-4</sup>. Almost all of the symptoms are directly related to the size of lesions. The aim of this study was to present a urethral caruncle case in which the caruncle did not reach a large size but caused acute urinary retention.

## Case

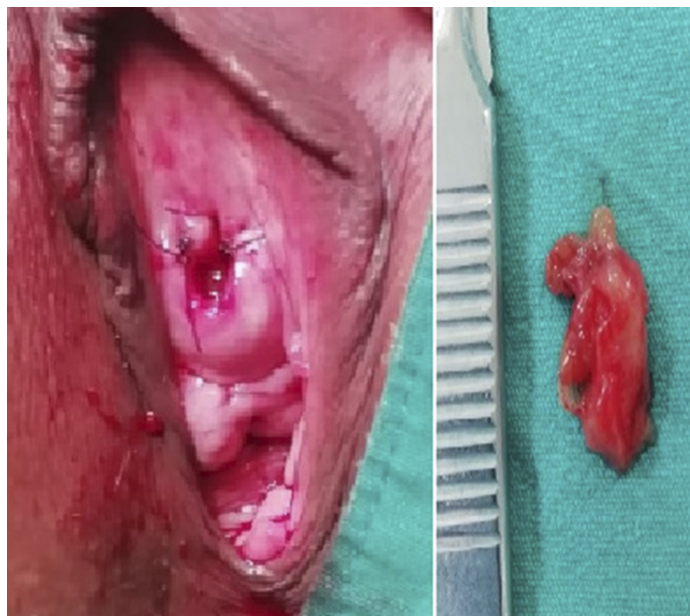
A 39-year-old female patient was admitted to our emergency department with urinary retention and abdominal pain for the last 12 hours. The patient had no features on her anamnesis except for an endoscopic stone surgery she underwent 19 years ago due to left ureteral stone. Globe vesicle was found in the physical examination. Her body temperature was 37.2°C, pulse was 97 rhythmic, and blood pressure was 130/90 mmHg.

**İletişim/Contact:** Engin Kolukcu, Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Urology, Tokat, Turkey • **Tel:** 0535 400 23 85 • **E-mail:** drenginkolukcu@gmail.com • **Geliş/Received:** 27.03.2020 • **Kabul/Accepted:** 09.07.2020

**ORCID:** Engin Köllükçü, 0000-0003-3387-4428 • Tufan Alatlı, 0000-0002-7858-8081 • Faik Alev Deresoy, 0000-0003-3387-4428 • Latif Mustafa Özbek, 0000-0002-0459-7305 • Doğan Atılgan, 0000-0001-8584-2124



**Figure 1.** Red polypoid lesion extending out of the urethral meatus.



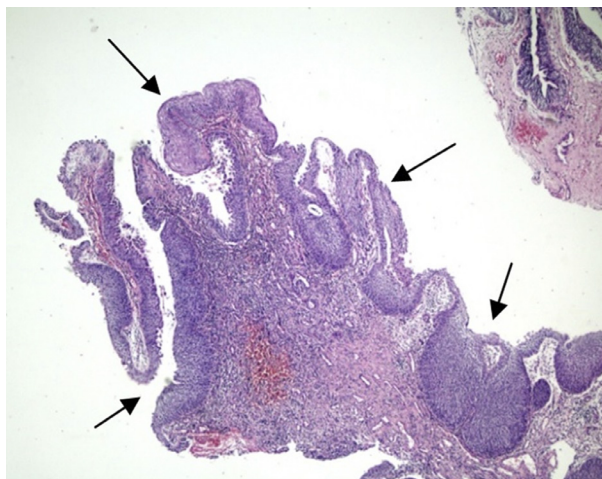
**Figure 2.** Postoperative genitourinary system examination and macroscopic view of the lesion.

Laboratory test results were as follows: serum creatinine 1.14 mg/dl, urea 21.31 mg/dl, hemoglobin 14.12 g/dl and white blood cell count 8100/mm<sup>3</sup>. Urine analysis confirmed albumin +1, white blood cells 7–9/high power field (HPF), negative nitrite and absent casts. Bilateral grade 1 ectasia was observed in urinary ultrasonography. No growth was detected in the urinary culture. Prompt urethral excision was planned for the patient. During the procedure, 1.5x2 cm polypoid lesion in light red, protruding from the urethral meatus and originating from the posterior wall, was observed (Figure 1). A small urethral catheter (12 French) was inserted and the bladder emptied. Approximately 900 cc of urine output was observed. Cystourethroscopy was performed with spinal anesthesia under sterile conditions in operating room. The lesion was found to be limited to the urethral. Urethral caruncle was excised and no complication occurred during the operation (Figure 2). The patient was followed with 18 french catheters for 5 days. Postoperative course was uneventful. Histopathological examination of the surgery specimen showed polypoid structure of an inflammatory granulation tissue appearance with severe mixed-type inflammatory cell infiltrations where the surface was lined with slight hyperplastic urothelium with edema, congestion and hemorrhage areas under the epithelium. No pathological findings were found in favor of neoplastic development in surface epithelium

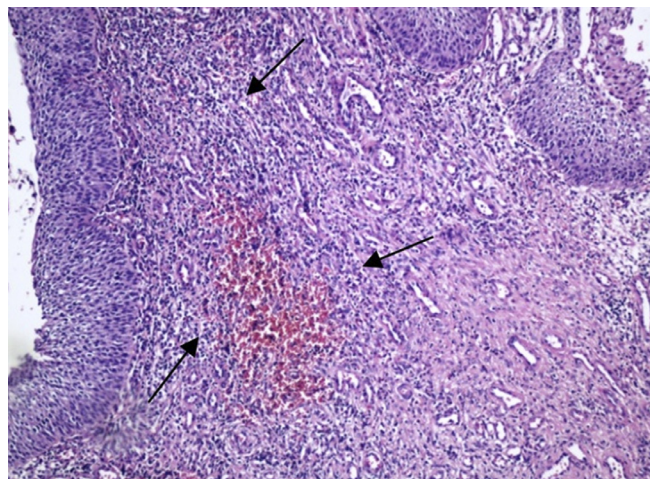
or stromal areas (Figure 3, 4). Tissue analysis evaluated by two pathologists was reported as urethral caruncle. After a three-week postoperative follow-up, she was asymptomatic without any findings in the physical examination and urinary ultrasonography. In uroflowmetry analysis, the maximum and average flow rates were 16.5 and 9.7 ml/s, respectively. Written consent was obtained from the patient.

## Discussion

Acute urinary retention is among the most common urological complaints encountered in emergency clinics. This condition is characterized by the inability to make a sudden urination, and often occurs as secondary to prostate hyperplasia in older male patients. This disorder is extremely rare in women, and an incidence rate of 3 to 7 per 100,000 people in a year was reported in epidemiological studies with large series<sup>5,6</sup>. Pathophysiology of the acute urinary retention includes many diverse factors such as decrease in bladder contractility, poor sustaining of detrusor contraction, impaired outlet relaxation, insufficient anatomical outlet and neurological disorders<sup>7</sup>. As the anatomical causes that prevent urine flow from the bladder, many factors are listed such as obstruction in primary bladder neck, cystocele, rectocele, foreign bodies, uterine prolapse, urethral diverticulum, history of stress



**Figure 3.** Morphology of polypoid lesion whose surface is covered with hyperplastic urothelium.



**Figure 4.** Caruncle stroma, edema, congestion, densely vascularized and inflammatory granulation tissue with hemorrhage areas.

incontinence surgery or endourological intervention<sup>7,8</sup>. When urethral caruncles reach large dimensions, they could result in bladder outlet obstructions, albeit extremely rarely, and play roles in etiology of acute urinary retention. In the present study, a urethral caruncle case which caused urinary obstruction, although it did not reach a large dimension, was presented. Changes in the natural structure of urethra secondary to endoscopic ureteral stone surgery the patient underwent 19 years ago was suggested to play a role in this patient.

Urethral caruncle was first identified by Samuel Sharp in 1750. After almost three centuries of identification, its etiopathogenesis is still not fully illuminated. Many factors such as recurrent infections, chronic irritation, estrogen insufficiency and chronic inflammatory diseases with chronic granulation tissue formation are blamed for its etiology<sup>4,9</sup>. Histologically, urethral caruncles could have papillomatous, angiomatous or granulomatous morphology. Microscopic examination of lesions showed inflammatory granulation tissue characterized by common congested vascular structures and infiltration of mixed type inflammatory cells whose surface is lined with urothelium in loose fibroblastic stroma under the epithelium. On the other hand, hyperplastic areas could be observed on the surface epithelium. However, it could also be observed that the surface epithelium forms cystic or glandular structures as a result of its invagination into sub-epithelium stromal areas<sup>9,10</sup>. Previous studies mentioned that malignancy could be encountered postoperatively, albeit rarely. Marshall et al.<sup>11</sup> reported that in a case

series of 376 patients who were operated with urethral caruncle pre-diagnosis, pathological evaluation of postoperative tissue samples indicated malignancies in 2.4% of cases. Many pathologies that clinically mimic urethral caruncles and need to be considered during the differential diagnosis were reported such as infected urethral diverticulum, ectopic ureterocele, vaginal wall cyst, Gartner canal cyst, Skene's gland abscess, Mullerian duct cyst, tuberculosis, urethra carcinoma, urethra malignant melanoma, urethral leiomyoma, intraepithelial squamous cell carcinoma, intestinal metaplasia, lymphoma, clitoral vein thrombosis, ureteral polyps and angiomatous lesions<sup>1,12</sup>.

In the treatment of urethral caruncles, topical estrogen creams, steroid pomades, anti-inflammatory agents and cryoablation could be used for small-size lesions. The effectiveness of these treatment approaches is limited and does not allow histopathological evaluation of lesions. Surgical excision of lesions that become symptomatic or reach to large dimensions is a treatment strategy accepted by many authors<sup>2,3,9</sup>. Similarly, urethral caruncle was surgically excised in our case and the urethral obstruction caused by it was obliterated. In addition, possible malignant pathologies were excluded through detailed histopathological evaluation. On the other hand, previous reviews have suggested that possible complications of surgical excision include bleeding, urethral retraction, urethral stricture, voiding dysfunction, and recurrence<sup>13</sup>. Conces et al.<sup>14</sup> reported that the recurrence rate of 7% after urethral caruncle excision in their series of 41 cases.



In conclusion, for women applying to emergency clinics with the complaint of acute urinary retention, it is extremely important to perform detailed urogynecological examinations and to consider pathologies that could lead to urethral obstruction such as urethral caruncles.

## References

1. Çoban S, Bıyık I. Urethral caruncle: Case report of a rare acute urinary retention cause. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(3-4):e270-2. DOI: 10.5489/cuaj.1683
2. Hizli F, Cetinkaya K, Bilir G, Basar H. Giant urethral caruncle presenting as genital prolapse. *Urol J* 2014; 11(4):1841-3. DOI: 10.22037/uj.v11i4.2198
3. Chiba M, Toki A, Sugiyama A, Suganuma R, Osawa S, Ishii R et al. Urethral caruncle in a 9-year-old girl: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2015; 9:71. DOI: 10.1186/s13256-015-0518-7
4. Gamage M, Beneragama D. Urethral Caruncle Presented as Premature Menarche in a 4-Year-Old Girl. *Case Rep Pediatr* 2018; 2018:3486032. DOI: 10.1155/2018/3486032
5. Klarskov P, Andersen JT, Asmussen CF, Brenoe J, Jensen SK, Jensen IL et al. Acute urinary retention in women: A prospective study of 18 consecutive cases. *Scand J Urol Nephrol* 1987; 21:29–31. DOI: 10.3109/00365598709180286.
6. Marshall JR, Haber J, Josephson EB. An evidence-based approach to emergency department management of acute urinary retention. *Emerg Med Pract* 2014; 16(1):1-20.
7. Mevcha A, Drake MJ. Etiology and management of urinary retention in women. *Indian J Urol* 2010; 26(2):230-5. DOI: 10.4103/0970-1591.65396.
8. Nitti VW, Tu LM, Gitlin J. Diagnosing bladder outlet obstruction in women. *J Urol* 1999; 161(5):1535-40.
9. Ozkurkcugil C, Ozkan L, Tarcan T. The effect of asymptomatic urethral caruncle on micturition in women with urinary incontinence. *Korean J Urol* 2010; 51(4):257-9. DOI: 10.4111/kju.2010.51.4.257.
10. Akdemir F. A Rare Cause of Acute Urinary Retention: Urethral Caruncle. *Journal of Urological Surgery* 2018; 5(3):209-211. DOI: 10.4274/jus.1576
11. Marshall FC, Uson AC, Melicow MM. Neoplasma and caruncles of the female urethra. *Surg Gynecol Obstet* 1960; 110:723–33.
12. Venyo A . Urethral Caruncles: A Review of the Literature . *WebmedCentral Urology* 2012; 3(6):WMC003454.
13. Verma V, Pradhan A. Management of urethral caruncle – A systematic review of the current literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;248:5-8. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.03.001.
14. Conces MR, Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Urethral caruncle: clinicopathologic features of 41 cases. *Hum Pathol* 2012; 43(9):1400-1404. DOI:10.1016/j.humpath.2011.10.015.



# Triage of General Oncological Surgery During COVID-19 Pandemic

*COVID-19 Pandemisi Sirasında Genel Onkolojik Cerrahide Triaj*

**Ali Cihat Yıldırım, Mehmet Fatih Ekici, Sezgin Zeren, Faik Yaylak, Mustafa Cem Algin**

*General Surgery Department, Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Kutahya, Turkey*

## ABSTRACT

A world wide pandemic of COVID 19 has been affected by the global health system of the majority of the world. The significant burden of the pandemic results in severe damage to several steps of health supply. Although significant health authorities and surgical societies gave the rapid response to this world wide outbreak, major concerns emerge for emergency and oncological cases which could be life-threatening on this sophisticated chaotic crisis environment. Local precautions should be considered on this outbreak when every country and geographical region may manage its resources with severe limitations. In this review, we try to collect recommendations about the triage of general surgical cancer care which are emphasized by the Turkish surgical community and world oncological societies up to date.

**Key words:** triage; COVID 19; oncological surgery; general surgery

## ÖZET

Dünya çapında COVID 19 adında bir salgın global sağlık sistemini etkilemektedir. Sağlık zinciri bir çok aşamada pandeminin yol açtığı ciddi bir yük taşımaktadır. Dünya sağlık otoriteleri ve cerrahi dernekler bu pandemiye hızla cevap verip kılavuzlar hazırlasalar da, kaotik kriz ortamında yaşamı tehdit eden acil ve onkolojik cerrahi vakaların yönetimiyle ilgili ciddi bir endişe söz konusudur. Her ülkenin elindeki tıbbi kaynakları ciddi kısıtlamalarla kullandığı bu ortamda yerel önlemlerin alınması önem kazanmıştır. Bu derlemede genel cerrahi kanser vakalarının yönetiminde Türk ve dünya onkolojik cerrahi dernekleri tarafından ortaya konan kılavuz önerileri ortaya konulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** triaj; COVID 19; onkolojik cerrahi; genel cerrahi

## Introduction

Since January 2020, a world-wide pandemic of COVID 19 was announced by WHO (World Health Organization) and which primarily results in pneumonia with a range of symptoms and disease course. This virus outbreak has been changed the whole human-related life issues starting from health issues. First Chinese physicians and scientist try to describe the disease characteristics, and many guidelines and recommendations have been updated for diagnostic and treatment processes<sup>1,2</sup>. Disease-specific recommendations have emerged since the epidemiological data was revealed that this virus-led infectious disease would most likely affect the immuno-compromised patients<sup>3</sup>. In early studies published in China revealed cancer patients have a twofold increased risk of COVID-19 infection. Nevertheless, the fatality rate of COVID-19 patients with pre-existing malignancy is higher than patients without any comorbid conditions. Disease severity is also increased in cancer patients with COVID-19 infection. So the management of cancer therapy needs careful triage of case and disease-specific considerations.

Surgical and cancer societies from different countries have been published in several general and cancer-type specific recommendations so far. There are many aspects and issues which oncological and surgical care have to be evaluated more carefully in this pandemic era when COVID-19 precautions have been added additional burden and responsibility to both physicians and patients. In this narrative review, we try to assess both general oncological principles and cancer-type specific recommendations during COVID 19 Pandemia.

**İletişim/Contact:** Ali Cihat Yıldırım, Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, General Surgery Department, Kutahya, Turkey • Tel: 0505 646 66 95 • E-mail: dralicihatyildirim@gmail.com • **Geliş/Received:** 15.05.2020 • **Kabul/Accepted:** 28.08.2020

**ORCID:** Ali Cihat Yıldırım, 0000-0001-5379-2804 • Mehmet Fatih Ekici, 0000-0002-1247-1139 • Sezgin Zeren, 0000-0002-9342-1706 • Faik Yaylak, 0000-0002-1216-0429 • Mustafa Cem Algin, 0000-0003-2152-878X

## Review of Available Recommendations

### A. General Considerations

#### 1) Issues related to country and human resources

There are many challenges to encounter during the pandemic. Primary of them is the optimal use of health staff across the country. Some oncology teams might work as common care givers during the pandemic. So careful planning should be made to organize of cancer physician is necessary. Another critical issue is to ensure a suitable health environment which results in minimal interruption of cancer therapies, especially for patients whose disease are in a curative stage.

Finding available resources of medical therapeutics might be problematic during this outbreak. This could lead to a significant negative impact on cancer care. For some cancers, there are a few options of drugs for clinical preferences and drug shortages may be life-threatening. In such a case, it is meaningful to use all available resources to cases which are really presented as an emergency<sup>3</sup>.

#### 2) Issues related to local/hospital resources

According to ACS (American College of Surgeons) Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care there are 3 Phases of hospitals regarding the feasibility of resources including ICU beds, number of available ventilators etc. during COVID-19 pandemic. Surgical cases should be evaluated according to these phases of the local hospital<sup>4</sup>.

**Phase 0:** No COVID-19 patients, hospital operating as normal

**Phase 1:** Semi-Urgent Setting (Preparation Phase). Few COVID 19 Patients, hospital resources not exhausted, there are enough ICU ventilator capacity, COVID case trajectory not in the rapid escalation phase

**Phase 2:** Urgent Setting. Many COVID 19 Patients, ICU beds and ventilator capacity limited, OR supplies limited or COVID case trajectory within the hospital in rapidly escalating phase

**Phase 3:** All hospital resources devoted to COVID 19 patients, no ventilator, ICU beds, OR supplies exhausted.

#### 3) Issues related to patient factors

The previous medical history and age are essential factors to be assessed before analyzing the relative risk of

hospitalization which can lead to increased COVID 19 transmission, so a decision which weighs the benefit more than the risk like neoadjuvant chemotherapy rather than operation.

Patients should be evaluated for ICU need or perioperative potential morbidity risk requiring long hospitalization before any surgical attempt. If the hospital resources are not enough to even for COVID-19 patients, elective oncological cases could be deferred.

The patient's informed consent for surgery is more essential during the pandemic. The COVID-19 specific health risks should be added the informed consent, and overall risks should be clearly discussed with the patient and the family<sup>5</sup>.

#### 4) Issues related to cancer-specific factors

ACS released "Guidance for Triage of non-Emergent Surgical Procedures" and evaluated cancer patients with "ESAS (Elective surgery acuity scale) Tiersystem" (Table 1). This system evaluates both malignant and non-malignant cases according to the urgency of the operation. Although there are not rigid approaches for non-malignant elective surgeries during the pandemic, patients with cancer who have possible curative surgery on preoperative evaluation should undergo surgery if the delay of surgical therapy more than three months leads adverse oncological outcomes to the patient<sup>3</sup>.

In modern cancer care, the oncological therapy of the patient had been evaluated by a multidisciplinary team, including the surgeon, medical oncologist, radiation oncologist, pathologist, nuclear physician. In this pandemic era, multidisciplinary meetings should be made on online fashion without any need of specific time, and all cancer cases should be evaluated on its own biologic nature<sup>4-6</sup>.

Considering the ESAS tierscale, many cancer patients might be considered as Tier2a or Tier 2b. After a careful evaluation by a multidisciplinary team surgeon should consider alternative measures in case of high-risk features related to patient, environment and resources. Cases considered as Tier 3a or Tier 3b should undergo available procedures to solve the urgent condition.

### B. Cancer Type-Specific Considerations

Most gastrointestinal cancer surgeries are not elective. Urgent cases should be done with precautions against COVID-19 transmission risk, which are nicely detailed in previous studies<sup>1,2</sup>. If there sources of the hospital are not adequate to perform and manage possible

perioperative complications, the surgery should be delayed, or the patient should be referred to a centre with eligible resources<sup>7</sup>.

### 1) Gastric and oesophageal cancer

After evaluating hospital COVID 19 phase response when both surgery and non-surgical alternatives could be possible options for Phase 1, but for Phase 2–3 surgery should be delayed until the pandemic rates diminish and resources are eligible. On Table 2 possible treatment options of gastric cancer were detailed according to cancer stage<sup>5,7</sup>.

### 2) Hepato-pancreato-biliary (HPB) cancers

These are cancers which are usually not considered as elective operations and have aggressive biologic behaviour. After a rapid evaluation of the hospital phase response, every single case should be managed by a multidisciplinary team where surgery remains the mainstay of curative treatment. The other “next better options” could be practised by this team. For liver cancers chemotherapy, ablativetechniques (percutaneous, MIS, open with thermal/non-thermal), embolic therapies (radio-embolization, TACE), radiosurgery, biliary stents may

**Table 1.** Elective surgery acuity scale (ESAS) Tier protocole

Tiers/Description	Definition	Locations	Examples	Action
Tier1a	Low acuity surgery/healthy patient Outpatient surgery Not life-threatening illness	HOPD ASC	EGD Colonoscopy	Postpone surgery or perform ASC
Tier 1b	Low acuity surgery/unhealthy patient	HOPD ASC Hospital with low/no COVID-19 census		Postpone surgery or perform ASC
Tier 2a	Intermediate acuity surgery/healthy patient Not life-threatening but potential for future morbidity and mortality Requires in-hospital stay	HOPD ASC Hospital with low/no COVID-19 census	Low risk of cancer Non-urgent orthopaedic, urologic operations	Postpone surgery if possible consider ASC
Tier 2b	Intermediate acuity surgery/unhealthy patient	HOPD ASC Hospital with low/no COVID-19 census		Postpone surgery if possible consider ASC
Tier3a	High acuity surgery/healthy patient	Hospital	Most cancers Highly symptomatic patients	Do not postpone
Tier 3b	High acuity surgery/unhealthy patient	Hospital		Do not postpone

HOPD: Hospital Outpatient Department, ASC: Ambulatory Surgery Center

**Table 2.** Gastric cancer treatment during COVID-19 pandemic

Clinical Situation	Treatment
T1a	Phase 1.ESD/EMR when eligible resources Phase 2-3: Defer the procedure and weekly reassessment
T1b and T2 without clinically positive lymph node	Surgical resection; however, a 4-6 week time to operation is reasonable until best optimal resources enabled.
T2 with positive lymph node or T3 or higher Grade Cancers	Neoadjuvant chemotherapy is recommended *Laparoscopy to rule out occult metastases before chemotherapy could be skipped when aerosolization concerns due to low hospital resources
Patients after neoadjuvant treatment	After neoadjuvant therapy 3-6 weeks to surgery but on a multidisciplinary fashion an additional 1-2 cycles of chemotherapy can be added during the pandemic crisis Cancers non-responsive to therapy should be considered for surgery
Complicated Cases	Endoscopic procedures risky for aerosol transmission and only should be considered to allow nutrition and control bleeding under full PPE. For proximal tumours with uncomplete obstruction chemoradiotherapy may obviate the need for a stent and diminish bleeding For complete obstruction, surgery could be warranted

be optimal choices with/without surgery. For pancreato-biliary cancers, chemotherapy, radiation therapy, targeted immunotherapies may be optimal “next better options” besides resection (MIS, open) and transplantation (biliary cancers). Table 3 shows treatment options according to the hospital phase response<sup>7,8</sup>.

### 3) Colorectal cancers

“Turkish Society of Colon and Rectal Cancer Surgery” published Colo-Rectal Cancer Management Guideline

during COVID-19 Pandemic. Colorectal cancer therapy has many options to perform.

Tailored colorectal cancer treatment was proposed regarding patients risks, clinical presentation, tumour characteristics, surgical risk factors and current situation of the healthcare system<sup>9</sup>. These recommendations could be integrated with ACS Hospital Phase Response system and ESAS Tier based system. Treatment options were shown in Table 4<sup>10,11</sup>.

**Table 3.** Treatment for HPB cancers during pandemic

Cancer Site	Clinic	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Liver	HCC	Ablation, resection, transplantation	TACE, ablation, careful lobsection	
	Early-stage Laterstages Colorectal Mets	TACE, Medical therapy, supportive care.		
Biliary	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	Resection for Tier 2a, chemotherapy for Tier 2b or greater Resection for Tier 2a, chemotherapy for Tier 2b or greater	Chemotherapy Chemotherapy, embolotherapy	
	Hilar cholangiocarcinoma	Stenting Resection and transplantation if indicated	Stenting Chemotherapy, chemoradiation and/or transfer to an eligible unit	
Pancreatic	Resectable	Resection or chemotherapy	Neoadjuvant chemotherapy	
	Borderline	Neoadjuvant chemotherapy	Neoadjuvant chemotherapy	
Extra-hepaticbiliary	Pancreatic IPMN, cysts, low-moderate grade neuroendocrinetumours	All observation/delay in the surgical management For neuroendocrine metastatic/progressive tumours targeted therapy		

**Table 4.** Treatment options for colorectal cancer patients during COVID 19 pandemic

Clinical Condition	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Large suspicious polyps, hereditary syndromes, dysplasia/carcinoma in situ in biopsy specimens, incomplete margins on polypectomy	All off these entities would be evaluated as Tier 1 or 2a and specific surgeries might be delayed for COVID-19 Phase 1-3 Hospitals until pandemic subsides.		
Early cancer found on resected polyp: Tier 2	Defer surgery or Resection	Defer Surgery	
Asymptomatic Cancer T1-2 N0 (Tier 2)	Resect	Resect or defer surgery	Defer Surgery
Asymptomatic Cancer Colon T3-4, N0 andTx N+ (Tier 2)	Resect	Resect or defer surgery	Chemotherapy or transfer to an eligible reference unit in Phase 0-2
Rectal T3-4, N0 and Tx N+ (Tier 2)	Induction chemotherapy or chemoradiation or radiation, Extended chemotherapy if the tumor response well Defer surgery up to 12-16 weeks after completion of radiation		
Symptomatic Cancers (Tier 3) defined as bleeding requiring transfusion, obstructing or near-obstructing, impending perforation.	Resection	Resection Stoma or endoscopic stenting	Stoma or endoscopic stenting Transfer to an eligible reference unit in Phase 0-2

Alternative treatment options specific for colorectal cancer patients may include neoadjuvant chemotherapy for locally advanced resectable colon cancer; total neoadjuvant therapy for locally advanced resectable rectal cancer; and extended delay of surgery to 12–16 weeks after neoadjuvant radiotherapy. For bleeding cancer cases, radiotherapy and embolization are other options. Cases of near-obstructing tumor are eligible for endoscopic stenting and chemo-radiotherapy where possible. For resectable oligo-metastatic disease, therapy could be go on with systemic therapy and ablative/embolic approaches could be alternative options<sup>10,11</sup>. Primary anastomosis in high risk patients (ultra-low anastomoses, diabetics, preoperative radiotherapy, elderly must be avoided<sup>6</sup>.

Another ongoing debate for minimal invasive surgery (MIS) vs. open surgery was still on track. When viral spread via carbondioxide aerosolization during MIS approaches entails a concerning risk, the choice of operation type must be evaluated in the context of patient benefit, available resources like smoke filters against viral transmission and protective equipment for personnel<sup>10,11</sup>.

**4) Breast cancers**

Unlike the gastrointestinal cancers, selected breast cancer surgery could be deferred. Oncological and hormonal therapy may have priority during this outbreak. General recommendations were shown in Table 5<sup>4,12</sup>. In some situations like proceeding surgery vs neoadjuvant chemotherapy which might lead the patient to an immuno-compromised state, a multi-disciplinary based, individualized approach is needed according to local resources. Although the radiation oncology unit might be closed during the pandemic breast-conserving therapy should be encouraged when possible<sup>4</sup>. For all phases, autologous reconstructions should be deferred<sup>12</sup>.

Nevertheless, there are still a few emergencies for breast cases. Patients with progressive disease on systemic treatment, angiosarcoma and malignant phyllodes tumour should be considered as breast emergencies and not be deferred<sup>12</sup>.

**5) Endocrine cancers**

Most of the endocrine cancer operations can be delayed. Urgent surgery for endocrine cancers have interfered as surgery required within 4–8 weeks during

**Table 5.** Treatment options for breast cancer patients during COVID 19 pandemic

Clinical Situation	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Cases to be done as soon as eligible resources	Patients after neoadjuvant treatment Clinical stage T2 or N1 Estrogen(ER) / Progesterone(PR) / HER2 negative tumors Triple-negative or HER2 positive tumours Excision of malignant recurrence Biopsies likely to be malignant	Breast abscess requiring incision and drainage Hematoma drainage Revision for ischemic flap after mastectomy	Breast abscess requiring incision and drainage Hematoma drainage Revision for ischemic flap after mastectomy
Cases to be deferred	Excision of benign lesions Biopsies likely to be benign High risk lesions(Atypia, papillomas) Prophylactic cancer/non-cancer surgeries cTisN0 lesions-ER positive and negative Re-excision surgery Tumours responding to neoadjuvant hormonal treatment Clinical Stage T1N0 ER/PR positive and Her2 negative tumours which might receive hormonal therapy Inflammatory and locally advanced cancers when patients should receive neoadjuvant therapy	All breast operations	All breast operations
Alternative options (When resources eligible)	T1 NO ER/OR positive and Her2 negative tumours can receive hormonal therapy* For triple-negative and Her2 positive tumours neoadjuvant therapy Some of T2 N1 ER/PR positive and Her two negative tumours are candidates for hormonal therapy*	Neoadjuvant therapy for eligible patients Observation	Neoadjuvant therapy for eligible patients Observation

\*Some patients with early-stage ER-positivetumours do not have a response tochemotherapy well. Amongst them are patients with stage 1 or some stage 2 cancers, low-intermediate grade tumours, lobular carcinomas, low Oncotype DX scores(<25), luminal A cases. There is significant clinical evidence supporting primary endocrine therapy lasting 6-12 months before surgery.

**Table 6.** Urgent endocrine surgery cases to be done during COVID 19 pandemic

Cancer Type	Urgent Cases (Cases to be done within 4-8 weeks during the pandemic)
Thyroid	Life-threatening cases with local invasion (trachea, recurrent laryngeal nerve etc), aggressive biology (rapidly growing tumors, recurrence, rapidly progressive local-regional disease Symptomatic Graves Disease when medical treatment failure Giant goitre which leads airway obstruction Highly suspicious cases for anaplastic thyroid cancer and lymphoma requiring open biopsy
Parathyroid	Cases of hyperparathyroidism with severe hypercalcemia unresponsive to medical treatment
Adrenal	Adrenocortical cancer or highly suspicious cancer Cases of pheochromocytoma or paraganglioma which are unable to control with medical therapy Cases of symptomatic Cushing's syndrome which are unable to control with medical therapy
Neuroendocrine Tumors (NET's)	Small bowel NETs which are symptomatic like obstruction, bleeding, ischemia Functional and symptomatic NETs of the pancreas which are unable to control with medical therapy Symptomatic non-functional NETs of the pancreas which are unable to control with somatostatin analogues
Other	Endocrine surgeries in pregnant women should not be delayed for potential harm to mother or foetus when medical therapy fails.

pandemic were shown in Table 6<sup>13,14</sup>. The otherwise functional adrenal tumour which response to medical therapy well and asymptomatic non-functional adrenal adenomas can be delayed. Cytoreductive surgery should be considered after individualized decision led by the multidisciplinary team<sup>13</sup>.

## Conclusion

ECCO (European Cancer Organization) has indicated that the health care providers should provide a COVID-19 test for all cancer patients who are receiving any kind of oncological therapy. Cancer patients who might have possible contact within 14 days and who have classic COVID-19 symptoms should be analyzed. A low-threshold to order a thorax CT could be feasible in case of discrepancy between clinical findings and the testing<sup>6</sup>.

Due to the increased risk of cancer patients to infections, their oncological therapy should be managed by outpatient fashion as soon as eligible. Hospitalizations should be devoted to new cancer patients and symptomatic patients primarily. Virtual visits by telephone should be encouraged. Classical visits should be performed by minimum required health staff, cancer surgeries should be underwent by minimum required surgical teams wearing full personal protective equipment described by societies. ERAS protocols might be enabled for all cancer patients and outpatient surgeries might be prioritized. MIS for cancer should be undertaken after evaluating possible risk and benefits regarding the hospital resources<sup>4,6,12,15</sup>.

The caregivers should minimize cancer patients exposure to the healthcare facilities. In case of positive COVID 19 test of any cancer patient, infection treatment should be prioritized over oncological therapy except urgent surgical needs<sup>16,17</sup>. The therapy must be individualized to diminish perioperative risks. Diagnostic tools like endoscopic and interventional procedures should be tailored for suspected cases. Psychological aspects of cancer patients should be evaluated primarily when their concerns about treatment delay and isolation result in psychological and even physical fear<sup>6</sup>.

## References

1. Karaca AS, Ozmen MM, Uçar AD, Yastı AÇ, Demirer S. General Surgery operating room practice in patients with COVID-19. *Turkish Journal of Surgery*. 2020;Volume 36, Issue 1.
2. Kamer E, Çolak E. What to do when a patient infected With COVID-19 needs an operation: A Pre-surgery, Peri-surgery and Post-surgery Guide. *Turk J Colorectal Dis* 2020;30:1-8
3. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurajii A, Coomes EA, Chemaly R.F, Almuhanna M et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist*. 2020 Apr 3. Doi:10.1634/theoncologist.2020-0213. Online ahead of print.
4. COVID-19 Recommendations for management of elective surgical procedures. Released March 24, 2020. FACS Clinical Issues and Guidance. Available online at <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-surgery>

5. SAGES recommendations regarding surgical management of gastric cancer patients during the response to the COVID-19 crisis. Published online at April 11,2020. Available online at: <https://www.sages.org/sages-recommendations-surgical-management-gastric-cancer-covid-19-crisis/>
6. What should surgeons know in cases of oncological pathology in the context of COVID-19 pandemic (SARS COV-2)? Recommendations from surgeons-AEC-COVID 19 of the Spanish Association of Surgeon(AEC). Updated 04-06-20 Available online at: [https://www.aecirujanos.es/files/noticias/158/documentos/RECOMMENDATIONS\\_FROM\\_SURGEONS\\_AEC-COVID19.pdf](https://www.aecirujanos.es/files/noticias/158/documentos/RECOMMENDATIONS_FROM_SURGEONS_AEC-COVID19.pdf)
7. Resource for management options of GI and HPB Cancers during COVID-19. Society of Surgical Oncology. Published March 20, 2020. Available online at: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/GI-and-HPB-Resource-during-COVID-19-3.30.20.pdf>
8. SAGES-AHPBA recommendations regarding surgical management of HPB cancer patients during the response to the COVID-19 crisis. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Published on April 11, 2020. Available online at: <https://www.sages.org/sages-ahpba-recommendations-surgical-management-of-hpb-cancer-covid-19/>
9. Akyol C, Koç M.A, Utkan G, Yıldız F, Kuzu MA. The COVID-19 Pandemic and colorectal cancer:5W1H – What should we do to whom, when, why, where and how? Turk J Colorectal Dis 2020;30:67-75. DOI:10.4274/tjcd.galenos.2020.2020.4.11
10. SAGES recommendations regarding surgical management of colorectal cancer patients during the response to the COVID-19 crisis. Published April 11, 2020. Available online at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-management-colorectal-cancer-covid-19/>
11. Resource for management options of Colorectal Cancer during COVID-19. Society of Surgical Oncology. Published:March 30, 2020 Available online at: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Colorectal-Resource-during-COVID-19-3.30.20.pdf>
12. Resource for management options of breast cancer during COVID-19.Published March 30, 2020. Available online at: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Breast-Resource-during-COVID-19-3.30.20.pdf>
13. Resource for management options of endocrine/head and neck cancer during COVID-19. Published March 30, 2020. Available online at: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Endocrine-Head-and-Neck-Resource-during-COVID-19-3.30.20.pdf>
14. Prioritisation of endocrine surgery during the COVID-19 pandemic. Newsletter Of European Society of Endocrine Surgeons(ESES). Available online at: [https://www.endokrincerrahisi.org/files/file/NL-2020-Prioritisation\\_of\\_Endocrine\\_Surgery\\_during\\_the\\_Covid-19\\_pandemic-ESES\\_2020.pdf](https://www.endokrincerrahisi.org/files/file/NL-2020-Prioritisation_of_Endocrine_Surgery_during_the_Covid-19_pandemic-ESES_2020.pdf)
15. Updated intercollegiate general surgery guidance on COVID-19. RoyalCollege of Surgeons. Updated:7 April,2020. Available online at: <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons-v2/>
16. Advice for surgical oncologists on cancer service provision. Statement on COVID-19. The European Society of Surgical Oncology. Available online at: <https://www.essoweb.org/news/esso-statement-covid-19/>
17. Burki TK. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. The Lancet Oncology. Published:April 02, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30217-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30217-5)



### ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

<b>Kars'ta Devlet ve Üniversite Hastanesi Çocuk Polikliniğine Başvuran Çocukların Annelerinin Güncel Çocukluk Aşıları Hakkındaki Bilgi Durumu ve Etkileyen Etmenler</b> .....	173
Knowledge Status and Affecting Factors about the Current Childhood Vaccines of Mothers of Children Applying to State and University Hospital Pediatric Clinics in Kars <i>Multehan Evran, Hayrunnisa Bekis Bozkurt</i> doi: 10.5505/kjms.2020.93206	
<b>Effects of Sesamol on Experimental Cisplatin Nephrotoxicity Model</b> .....	180
Deneyisel Sisplatin Nefrotoksitesisi Modelinde Sesamolün Etkileri <i>Mehmet Emin Dilek, Ali Gurel, Akif Dogantekin, Kazım Sahin, Ibrahim Hanifi Ozercan, Necip İlhan, Huseyin Celiker</i> doi: 10.5505/kjms.2020.54277	
<b>Investigation of the Levels of Blood MDA, GSH and Nitric Oxide Levels in Patients with Probable Alzheimer's Disease</b> .....	188
Alzheimer Hastalığı Olan Hastalarda Kan MDA, GSH ve Nitrik Oksit Düzeylerinin Araştırılması <i>Aysel Guven, Kezban Yıldız Dalginli, Hacer Culhaoglu, Nergiz Huseyinoglu, Selen İlhan Alp</i> doi: 10.5505/kjms.2020.89801	
<b>Evaluation of Intensive Care Unit Infections in Kafkas University Hospital – A 5 Years Analysis</b> .....	195
Kafkas Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi – 5 Yıllık Analiz <i>Abdullah Gumus, Cigdem Eda Balkan Bozlak</i> doi: 10.5505/kjms.2020.36097	
<b>Tıkaçıcı Uykü Apne Sendromu Tedavisinde Kombine Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti ve Anterior Palatoplasti Sonuçlarımız</b> .....	200
The Results of Combined Expansion Sphincter Pharyngoplasty and Anterior Palatoplasty in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome <i>İhsan Kuzucu, Deniz Baklaci</i> doi: 10.5505/kjms.2020.32748	
<b>Siçanlarda Çölyak Hastalığı Oluşturma Potansiyeline Sahip Gliadin Maruziyetinde <i>Ferula pseudallia</i> Rech. f. Bitkisinin Sitoprotektif Etkileri</b> .....	205
Cytoprotective Effects of <i>Ferula pseudallia</i> Rech. f. Herb Against Gliadin Exposure That Can Cause Celiac Disease <i>Hüseyin Güdücüoğlu, Gökhan Oto, İrfan Bayram, Ahmet Cumhur Dülger, Mehmet Fırat</i> doi: 10.5505/kjms.2020.87369	
<b>Safe Method for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Geriatric Patients: Minimally Invasive Parathyroidectomy</b> .....	214
Geriyatrik Hastalarda Primer Hiperparatiroidi Tedavisinde Güvenli Yöntem: Minimal İnvazif Paratiroidektomi <i>Mehmet Fatih Ekici, Fatih Kuzu, Sezgin Zeren, Ali Cihat Yıldırım, Erhan Akdemir, Faik Yaylak, Kevsir Onbasi, Mustafa Cem Algin</i> doi: 10.5505/kjms.2020.48243	
<b>Bir Üniversite Hastanesinde Doğum Yapan Annelerin Anne Sütü ve Emzirmeye İlişkin Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi</b> .....	221
Evaluation of Knowledge and Behavior of Mothers Who Gave Birth in a University Hospital Regarding Breast Milk and Breastfeeding <i>Fatma Yağmur Evcil, Gülsüm Zoroğlu</i> doi: 10.5505/kjms.2020.26429	
<b>Tonsillektomi Sonrası Kanaması Olan Hastaların Değerlendirilmesi</b> .....	228
Evaluation of Patients with Hemorrhage after Tonsillectomy <i>Buğra Subaşı</i> doi: 10.5505/kjms.2020.48208	
<b>The Role of s-TREM in Distinction of Congestive Heart Failure and Pneumonia in Patients With Dyspnea in the Emergency Department</b> .....	233
Nefes Darlığı ile Acil Servise Başvuran Hastalarda s-TREM'in Konjestif Kalp Yetmezliği ve Pnömoni Ayırımıdaki Rolü <i>Ceren Sen Tanrikulu, Hilal Hocagil, Emine Gencer, Ercan Gencer, A. Cunevt Hocagil</i> doi: 10.5505/kjms.2020.06937	
<b>Effect of Obsessive Compulsive Disorder on Word Stem Completion Test (WSCT) and Cognitive Processes</b> .....	240
Obsesif Kompulsif Bozukluğun Kelime Kökü Tamamlama Testi (KKT) ve Bilişsel Süreçlere Etkisi <i>Emine Fusun Akyuz Cim, Adem Aydın, Abdullah Atli, Faruk Kurhan</i> doi: 10.5505/kjms.2020.56767	
<b>Erzurum İli Ölüm Bildirim Sistemi Verilerinin Zamansal Değişimi ve 2017 Yılı Ölümünün Değerlendirilmesi</b> .....	246
Temporal Change of Erzurum City Death Notification System Data and Evaluation of 2017 Deaths <i>Meryem Merve Ören, Emine Füsün Karasahin, Mahmut Uçar, Özgür Çelebi, Savaş Karahasanoğlu</i> doi: 10.5505/kjms.2020.22590	

### OLGU SUNUMU / CASE REPORT

<b>A Rare Cause of Urinary Retention in Women: Urethral Caruncle</b> .....	253
Kadınlarda Üriner Retansiyonun Nadir Bir Nedeni: Üretral Karunkül <i>Engin Kolukcu, Tufan Alatli, Faik Alev Deresoy, Latif Mustafa Ozbek, Dogan Atilgan</i> doi: 10.5505/kjms.2020.24119	

### DERLEME / REVIEW

<b>Triage of General Oncological Surgery During COVID-19 Pandemic</b> .....	257
COVID-19 Pandemisi Sırasında Genel Onkolojik Cerrahide Triaj <i>Ali Cihat Yıldırım, Mehmet Fatih Ekici, Sezgin Zeren, Faik Yaylak, Mustafa Cem Algin</i> doi: 10.5505/kjms.2020.65642	