

# Acta Medica Alanya



e-ISSN: 2587-0319

**Cilt 3 Sayı 3**  
**Eylül-Aralık 2019**

**Volume 3 Issue 3**  
**September-December 2019**

<http://dergipark.gov.tr/medalanya>

[actamedica@alanya.edu.tr](mailto:actamedica@alanya.edu.tr)

e-ISSN: 2587-0319

## **DERGİNİN KÜNYESİ/ JOURNAL INFO:**

**Derginin Adı/ Journal Name:** Acta Medica Alanya

**Kısa Adı/ Short Name:** Acta Med. Alanya

**e-ISSN:** 2587-0319

**doi prefix:** 10.30565/medalanya.

**Yayın Dili/ Publication Language :** Türkçe ve İngilizce /*Turkish and English*

**Yayın periyodu/ Publication period:** Yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık) / *Three times a year (April, August and December)*

**Sahibi/ Owner:** Prof.Dr. Ekrem Kalan (Rektör/ *Rector*)

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Publishing Manager:** Doç.Dr.Ahmet Aslan

**Kuruluş/ Establishment :** Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi bilimsel yayım organı olarak, Üniversitemiz Senatosunun 2016-95 sayılı kararıyla kurulmuştur. Yasal prosedürleri tamamlanmış ve Ekim 2016 tarihinde TÜBİTAK ULAKBİM Dergipark sistemine kabul edilerek online (çevrimiçi) olarak yayım hayatına başlamıştır. / *The scientific publishing journal of the Faculty of Medicine of Alanya Alaaddin Keykubat University. It was founded by the decision of the University Senate of 2016-95. The legal procedures have been completed and on October, 2016, on TÜBİTAK ULAKBİM Dergipark system was accepted and started publishing online.*

**Dizinler ve Platformlar/ Indexing and Platforms:** TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Turkmedline, Index Copernicus, J-Gate, Google Scholar

**Kurucular/ Founders :** Prof. Dr. Ahmet Pınarbaşı, Prof. Dr. Fatih Gültekin, Doç. Dr. Ahmet Aslan

**Web Adresi/ Web address :** <http://dergipark.gov.tr/medalanya>

**Yayınlayan Kuruluş/ Publisher :** Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi <http://www.alanya.edu.tr/>

**Makale gönderim ve takip sistemi/ Article submission and tracking system:** ULAKBİM Dergi Sistemleri <http://dergipark.gov.tr/>

**Web barındırma ve teknik destek/ Web hosting and technical support:** Dergipark Akademik <http://dergipark.gov.tr/>

**İletişim/ Contact:** Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Binası Kestel Kampüsü, Alanya / Antalya. mail: [actamedica@alanya.edu.tr](mailto:actamedica@alanya.edu.tr) Tel/Phone: +905056462411

## EDİTÖRYAL YAYIN KURULU/Editorial Publishing Board:

**Tıp Fakültesi Dekanı/ Dean of Medicine Faculty:** Prof.Dr. Burak Yuluğ, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. Alanya /Türkiye [burak.yulug@alanya.edu.tr](mailto:burak.yulug@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0002-9704-6173>

**Baş Editör/ Editor in Chef:** Doç. Dr. Ahmet Aslan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD. Alanya /Türkiye [ahmet.aslan@alanya.edu.tr](mailto:ahmet.aslan@alanya.edu.tr)  
<http://orcid.org/0000-0001-5797-1287>

**Baş Editör Yardımcısı/ Associate Editor:** Doç. Dr. Zülfikar Karabulut, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD. Alanya /Türkiye [zkarabulut33@gmail.com](mailto:zkarabulut33@gmail.com)  
<http://orcid.org/0000-0002-9394-8233>

**Etik ve Biyoistatistik Editörü/ Ethic and Biostatistical Editor:** Dr. Öğr. Üyesi. M.Yalçın Günal, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD. Alanya /Türkiye [yalcin.gunal@alanya.edu.tr](mailto:yalcin.gunal@alanya.edu.tr)  
<http://orcid.org/0000-0001-7702-2441>

**Özel-Ek Sayı Editörü/ Special-Supplement Issue Editor:** Dr. Öğr. Üyesi. Ersin Sayar, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD. Alanya /Türkiye [ersin.sayar@alanya.edu.tr](mailto:ersin.sayar@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0002-0993-4825>

**Cerrahi Tıp Bilimleri Editörü/ Surgical Medicine Science Editor:** Dr. Öğr. Üyesi. Caner Şahin, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD. Alanya /Türkiye [caner.sahin@alanya.edu.tr](mailto:caner.sahin@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0001-9782-7378>

**Dahili Tıp Bilimleri Editörü/Internal Medicine Science Editor :** Dr. Öğr. Üyesi. Özkan Özen, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD. Alanya /Türkiye [ozkan.ozen@alanya.edu.tr](mailto:ozkan.ozen@alanya.edu.tr)  
<http://orcid.org/0000-0003-3429-8610>

**Temel Bilimler Editörü/ Basic Medicine Science Editor:** Dr. Öğr. Üyesi. Bora Doğan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Alanya /Türkiye [bora.dogan@alanya.edu.tr](mailto:bora.dogan@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0002-5612-5051>

**Bilimsel Sekreteryal/ Scientific Secretary:** Dr. Öğr. Üyesi. İ.Suat Övey, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Fizyoloji AD. Alanya /Türkiye [suat.ovey@alanya.edu.tr](mailto:suat.ovey@alanya.edu.tr)  
<https://orcid.org/0000-0002-0392-4386>

**Türkçe Kontrol ve Düzeltme/ Turkish Checking and Editing:** Dr. Öğr. Üyesi. Yavuz Uysal, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Türkçe Bölüm Başkanı. Alanya /Türkiye [yavuz.uysal@alanya.edu.tr](mailto:yavuz.uysal@alanya.edu.tr)

**İngilizce redaksiyon ve Editing /English Redaction and Editing:** Okutman Fırat Keskin, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Yabancı Diller Yüksek Okulu, İngilizce Bölümü. Alanya /Türkiye [firat.keskin@alanya.edu.tr](mailto:firat.keskin@alanya.edu.tr)

**Dizgi ve Mizanpaj/ Typographic and Layout:** Ar. Gör. Yunus Emre Ekşi, Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Antalya/Türkiye [eksiyunusemre@yahoo.com](mailto:eksiyunusemre@yahoo.com)

### Çevrimiçi Süreç Editörleri / Online Workflow Editors:

**Ön Kontrol/ Pre-Review:** Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Etili, Dr. Öğr. Üyesi Gözde Orhan Kubat

**Değerlendirme/ Review:** Dr. Öğr. Ü. Seda Avnioğlu, Dr. Öğr. Ü. Durkadın Demir Ekşi, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Çalış,

**Düzenleme/ Edit:** Dr. Öğr. Can Ramazan Öncel, Dr. Öğr. Üyesi Murat Topçuoğlu, Doç.Dr. Oğuz Karahan

### EDİTÖRYAL DANIŞMA KURULU (Temel, Dahili ve Cerrahi Tıp Bilimleri):

<https://dergipark.org.tr/medalanya/board> adresinden ulaşılabilir.

### EDİTÖRYAL ADVISORY BOARD (Basic, Internal and Surgical Medicine Science):

Available at <https://dergipark.org.tr/medalanya/board>

**EDİTÖRYAL/ EDITORIAL**

- 3.1. DergiPark Akademik / DergiPark Academic.**  
Ahmet Aslan.....205-206.

**ARAŞTIRMA MAKALESİ/ RESEARCH ARTICLE**

- 3.2. Hepatosellüler Karsinomlu Hastalarda Kan Nötrofil Lenfosit Oranı ile Tümör Boyutu, Tümör Sayısı ve Makrovasküler İnvazyon Arasındaki İlişki/ The Relationship Between Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Tumor Size, Tumor Number, Macrovascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma**  
Özlem Özer Çakır.....207-212.
- 3.3. Prenatal Sitalopram Maruziyetinin Sıçanların Motor ve Kognitif Fonksiyonları Üzerine Etkisi / Effect of Prenatal Citalopram Exposure on Motor and Cognitive Functions of Rats**  
Ayşenur Zaimoğlu, Bahar Akyüz, S. Sırrı Bilge .....213-219.
- 3.4. Akut Pulmoner Tromboembolide Serum Sodyum, Kreatinin ve Glukoz Değerlerinin Prognoza Etkisi / Prognostic Effect of Serum Sodium, Glucose, Creatinine in Patients with Acute Pulmonary Thromboembolism**  
Aliye Gamze Calis, Aliye Candan Ogus .....220-225.
- 3.5. Akromiyoklaviküler Eklem Çıkığı Tedavisinde Klavikula Hook Plak Tekniği ve Fonksiyonel Sonuçları / Clavicle Hook Plate Technique and Functional Results in the Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation**  
İbrahim Etili, Ömer Faruk Kılıçaslan.....226-230.
- 3.6. Prostat Kanseri Tanısında Thiol/Disülfid Dengesi PSA'ya Ek Bir Serum Belirteç Olarak Güvenilir midir?/ Is Thiol/Disulphide Homeostasis Reliable as an Additional Serum Marker to PSA in the Diagnosis of Prostate Cancer?**  
Ramazan Topaktaş, Ahmet Ürkmez, Musab Ali Kutluhan, Ali Akkoç, Emrah Özsoy, Özcan Erel..... 231-235.
- 3.7. Akut kolesistitli hastalarda yeni elektrokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi / Evaluation of the novel electrocardiographic parameters in patients with acute cholecystitis**  
Can Ramazan Oncel, Hasan Calis ..... 236-240.
- 3.8. Primer hiperparatiroidi ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki/ Association between inflammatory markers and primary hyperparathyroidism**  
Selvihan Beysel, Mustafa Çalışkan, Muhammed Kızılgül, Murat Çilekar, Mustafa Özbek, Erman Çakal.....241-247.
- 3.9. Subakromiyal Sıkışma Sendromunda Artroskopik Tedavinin Yeri/ The Role of Arthroscopic Decompression in Subacromial Impingement Syndrome .**  
Aziz Atik .....248-253.
- 3.10. Hastane Kaynaklı Pan Drug Resistant Acinetobacter Baumannii Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri / Risk Factors For Nosocomial Pan Drug Resistant Acinetobacter Baumannii Infections .**  
Havva Tünay, Tuna Demirdal, Neşe Demirtürk.....254-260.
- 3.11. Talon Proksimal Femoral Çivileme(Pfn) Proksimal Femoral Çivi-Antirotasyon (Pfn) Kadar Başarılı Mı? / Is PFN with talon locking system as successful as PFNA in geriatric hip fracture?**  
Gökhan Arıcan, Özay Subaşı, Ahmet Özmeriç, Serkan İltar, Kadir Bahadır Alemdaroğlu, Veysel Ercan Dinçel .....261-266.
- 3.12. Acil Servise Geriatrik Hastaların 72 Saat İçerisindeki Tekrar Başvuruları /Revisits of Older Patients to the Emergency Department within 72 Hours.**  
Mehmet Ali Aslaner..... 267-271.
- 3.13. Akut distal biceps tendon rüptüründe modifiye çift insizyonla tamir tekniğinin erken sonuçları. /Preliminary outcome of the repair of distal biceps tendon acute rupture with modified double incision technique**  
Gökhan Bülent Sever. ....272-277.

- 3.14. Miringoplastide Greft Materyali Olarak Temporal Kas Fasyası ve Konkal Kıkırdak Kullanımının Erken ve Geç Dönem Anatomik ve Fonksiyonel Karşılaştırılması / Early and Late Anatomical and Functional Comparison of Temporal Mus-cle Fascia and Conchal Cartilage Usage as Myringoplasty Graft Material**  
İsmail Güler, Deniz Baklacı, İhsan Kuzucu, Rauf Oğuzhan Kum, Müge Özcan.....278-282.
- 3.15. Yumurta Alerjisi Olan Süt Çocuklarında Kızamık Kızamıkçık Kabakulak Aşılama Deneyimi / Measles, mumps, rubella vaccination experience in infants with egg allergy**  
Esra Hazar Sayar.....283-286.
- 3.16. Pediatrik Herediter Multipl Egzostoiz Hastalarında Ağrı ve Depresyon / Pain and Depression in Pediatric Hereditary Multiple Exostoses Patients**  
Osman Emre Aycan .....287-292.
- 3.17. Diabetes Mellitusun Parkinson Hastalığında Non-Motor Semptomlar Üzerine Etkisi / The Effect of Diabetes Mellitus on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Diseases.**  
Nilüfer Büyükkoyuncu Pekel .....293-299.
- 3.18. Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi Dergisinin Bibliometrik Analizi: Bölüm-1: SCI-E öncesi dönem / Bibliometric analysis of the Journal of Joint Diseases and Related Surgery: Part 1: the period before the SCI-E**  
Ahmet Aslan .....300-305.
- 3.19. Tümör Nekroz Faktörü Alfa Blokeri Adalimumabın Deneysel Beyin Hasarında Etkileri / Effects of Tumor Necrosis Factor Alpha Blocker Adalimumab in Experimental Brain Injury .**  
Mehmet Yalçın Günal, Seyda Cankaya, Sukru Burak Tonuk, Ekrem Musa Ozdemir, Ayse Arzu Sayın Sakul .....306-310.

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

- 3.20. Herpes simpleks enfeksiyonunun tetiklediği uzun süren eritema multiforme atakları bromelain tedavisi ile düzeldi: Bir olgu sunumu / Bromelain improved long-term erythema multiforme attacks induced by herpes simplex infection : a case report.**  
Habibullah Aktaş .....311-313.

#### **DİĞER/ OTHER**

- 3.21. Hakem Listesi / Reviewer List**  
Zülfikar Karabulut.....314-314.

## DergiPark Akademik

### DergiPark Academic

Ahmet Aslan<sup>1\*</sup>

<sup>1.</sup> Acta Medica Alanya Editörü

#### ABSTRACT

DergiPark is the Tübitak-Ulakbim project, which provides hosting and publishing services for journals in our country on the basis of the open journal system, and makes the publishing process easier and faster. In this article, DergiPark and Open Journal systems (OJS) are discussed.

Key Words: DergiPark Academic, Open Journal Systems, Tubitak/Ulakbim

#### ÖZ

DergiPark, Açık Dergi Sistemleri temelinde, ülkemizdeki dergilere barındırma ve yayımlama hizmeti veren, dergi yayımlama sürecinin daha kolay ve hızlı gerçekleştirilebilmesine olanak sağlayan, Tübitak Ulakbim projesidir. Bu makalede DergiPark ve Açık Dergi Sistemleri (ADS) konusu ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: DergiPark, Akademik Açık Dergi Sistemleri, Tubitak/Ulakbim

Geliş Tarihi: 26.07.2019 Kabul Tarihi: 04.08.2019 Yayınlanma Tarihi:48(2)23;

\*Uqt wo nw[ c] ct <Ahmet Aslan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Alanya,Türkiye  
Tel: +905056462411 e-mail: ahmet.aslan@alanya.edu.tr

ORCID:0000-0001-5797-1287

**D**ergiPark Akademik, Türkiye'de akademik süreli yayıncılığın kaliteli ve standartlara uygun olarak gelişmesini sağlamak aynı zamanda bilimsel bilgi üretimine destek vermek ve araştırmacıların bilgiye erişimini kolaylaştırmak amacıyla yürütülen bir TÜBİTAK ULAKBİM projesidir [1].

DergiPark Projesi, dünya akademik çevrelerinde açık erişime (AE) verilen öneme paralel olarak, ulusal akademik dergilerin tüm dünyada görünürlüğünün artırılması amacıyla kurulan ve açık dergi sistemleri (ADS)/open journal system'i (OJS) temel alan dergi barındırma hizmetidir.

Ulusal ve Uluslararası dergi barındırma ve yönetim hizmeti veren çeşitli kuruluşlar mevcuttur. Ticari kuruluşlar, bu hizmetlerin yanısıra, çevrimiçi veri tabanlarını ve farklı içerik sağlayan platformları ücretli olarak sunmaktadır. Ancak araştırmaların bilgiye dönüştürülmesine aracılık eden bilimsel dergiler ücretsiz ulaşılabilir olmalıdır. AE, İnternet sayesinde, akademik hakemli dergilerin yayınlanmasını ve ücretsiz ulaşımı mümkün kılan bir modeldir. AE'de yayıncılık fonlarla veya ulusal/uluslararası projelerle finanse edildiğinden, makalelere ücretsiz ulaşılabilir [2].

ADS/OJS, akademik ve hakemli dergileri çevrimiçi olarak yönetmek ve yayınlamak için açık kaynaklı bir çözümdür. OJS başlangıçta British Columbia Üniversitesi'nden Kamu Bilgi Projesi araştırma programının bir parçası olarak geliştirilen ve Genel Kamu Lisansı altında dağıtılan yazılımdır. Bu gün bilimsel yayıncılığın kalitesini ve erişimini artırmak amacıyla araştırmalar yapan çok üniversiteli bir AE girişimi haline gelmiştir [3]. AE taraftarları Şubat 2002'de Budapest Open Access Initiative adını verdikleri bir deklarasyon yayınladılar. Bu metinde iki önemli husus vurgulanmıştır:

*I- Hakem değerlendirmesinden geçerek yayınlanan makaleler yazarları tarafından arzu ettikleri şekilde saklanabilmeli ve depolanabilmelidir. II- Tüm bilimsel dergiler açık erişimli hale getirilmeli, yayınladıkları eserler telif hakkı olmadan kullanılabilir [4].* Diğer yandan, ABD'deki bir çok önemli üniversitenin ve Avrupa Birliği'nin desteklediği çalışmaların açık erişimli dergilerde yayınlanma zorunluğuna getirilmektedir.

TÜBİTAK ULAKBİM tarafından 2013 yılında belirtilen amaçlarla kurulan DergiPark projesi, 2017 yılına kadar OJS üzerinden hizmet vermiştir. Ancak DergiPark'ta barındırılan dergilerin ve kullanıcı sayısının hızlı artışına OJS yeterli gelmediğinden 2017 yılı itibarıyla ULAKBİM Dergi Sistemleri (UDS) adında, dergi ve kullanıcı sayısının artışından etkilenmeden çalışabilecek yeni ve yerli bir dergi yönetim sistemi geliştirilerek hizmete sunulmuştur. UDS, kullanıma ve ihtiyaca uygun olarak sürekli güncellenmektedir. <https://dergipark.org.tr/tr/> Adresi üzerinden hizmet verir. DergiPark'ın günlük ortalama kullanıcı sayısı 64.000 kişidir. Bu kapsamda 2018 yılında YÖK ve TR Dizin ile entegre sistemler geliştirmiştir.

DergiPark, TR Dizin [5] veya DOAJ [6] gibi bir dizinleme sistemi olmayıp, dergilerin ulusal ve uluslararası dizinlere girebilmesi için standart bir alt yapı hizmeti sunmaktadır. DergiPark'ın TR Dizinle entegrasyonu; dizine kolay başvuru, TR Dizin'e temiz veri aktarımı ve TR Dizin ile uyumlu gelişme süreçlerini içermektedir. DergiPark hizmetleri tamamen ücretsizdir.

DergiPark Projesi, Türkiye'deki tüm akademik dergileri kapsayabilecek biçimde planlanmıştır. Katılan her dergi ile karşılıklı hakların korunacağı bir "Katılım Sözleşmesi" imzalanmaktadır. Dergilerin kullanım kurallarına ve koşullarına uyması gözetilmektedir. Belirli şartları sağlayan dergilere DOI (Digital Object Identifier) hizmeti verilmektedir. Dergilerin güncellik takibi yapılarak; aktif, pasif ve yeni olmak üzere sınıflandırılır. Barındırılan her dergi için bir alan tanımlanmakta ve "Yönetici" hesabı açılmaktadır. Dergi Yöneticisi, sistemi kullanarak makalenin başvurusundan yayımlanmasına kadar geçen tüm sürecini elektronik ortamda yönetebilmektedir. DergiPark, Türk dizinine temel oluşturacak biçimde WOS ile uyumlu bir data yapısına sahiptir. Sistemin kullanımı konusunda teknik destek sağlanmaktadır. DergiPark sürekli kendini yenileyen bir sistem olup, yıllık plan dahilinde geliştirilmesi çalışmaları devam etmektedir. Acta Medica Alanya Dergisi, Ekim 2016 tarihinde TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark sistemine kabul edilerek çevrimiçi olarak yayım hayatına başlamıştır [7]. DergiPark'ın gelişimini ve sürdürülebilirliğini desteklemektedir.

**Teşekkür:** Katkıları nedeniyle Fatma Başar (Uzman, DergiPark, Tubitak/Ulakbim, Ankara) ve Murat Topçuoğlu'na (Dr. Öğretim Üyesi, Alanya) çok teşekkür ederim.

#### KAYNAKLAR

1. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/page/about> Erişim: 12.10.2019
2. Laakso M, Welling P, Bukvova H, Nyman L, Björk BC, Hedlund T. The development of open access journal publishing from 1993 to 2009. PLoS One. 2011;6(6):e20961. doi: 10.1371/journal.pone.0020961.
3. Aslan A. TR Dizin. Acta Med. Alanya 2019;3(1):1-2. doi:10.30565/medaalanya.557393
4. <https://www.budapestopenaccessinitiative.org/> Erişim:20.10.2019
5. Aslan A. Uluslararası Alan İndeksleri: Sağlık alanıyla ilgili bilimsel dergi indeksleri. Acta Medica Alanya. 2019; 102-104. doi: 10.30565/medaalanya.597384
6. John Willinsky and Mia Quint. Open Journal Systems: Open Source Journal Management and Publishing. Proceedings ELPUB2005 Conference on Electronic Publishing – Kath. Univ. Leuven – June 2005
7. Pınarbaşı A. [Acta Medica Alanya: Alanya Medical Journal]. Acta Med. Alanya 2017;1(3):1-2. Turkish. doi:10.30565/medaalanya.366264

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
Aslan A. DergiPark Academic. Acta Med. Alanya 2019;3(3):205-206. doi:10.30565/medaalanya.632462

## The Relationship Between Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Tumor Size, Tumor Number, Macrovascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma

### Hepatosellüler Karsinomalı Hastalarda Kan Nötrofil Lenfosit Oranı ile Tümör Boyutu, Tümör Sayısı ve Makrovasküler İnvazyon Arasındaki İlişki

Ozlem Ozer Cakir<sup>1\*</sup>

1.Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, Antalya, Turkey

#### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to show the relationship between blood neutrophil to lymphocyte ratio that is systemic inflammatory marker and tumor size, tumor number, macrovascular invasion at the time of diagnosis in patients with hepatocellular carcinoma.

**Methods:** A total 48 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma were included in our study. The patients were divided into two groups according to the median neutrophil to lymphocyte ratio.

**Results:** A total of 48 patients (11 female, 37 male) were included in our study. The mean age of the patients were 67.18±9.51 years-old. The median neutrophil to lymphocyte ratio was 3.17. There were significant association between neutrophil to lymphocyte ratio > 3.17 and macrovascular invasion, the tumor number> 3, the tumor size> 5 cm, Child-Turcot-Pugh score, Model for End-stage Liver Disease-Sodium score, C-reactive protein and blood sodium level (p: 0.005, p: 0.009, p< 0.001, p: 0.003, p:0.008, p: 0.035 and p < 0.001, respectively). Multiple logistic linear regression analysis showed that NLR> 3.17 was an independent predictor of tumor size> 5 cm and hyponatremia in patients with hepatocellular carcinoma (p: 0.010, p: 0.012, respectively).

**Conclusions:** The value of blood neutrophil to lymphocyte ratio at the time of diagnosis in patients with hepatocellular carcinoma was a good predictor of tumor size and grade of disease.

Key words: Neutrophil to lymphocyte ratio, Tumor size, Hepatocellular carcinoma

#### ÖZ

**Amaç:** Hepatosellüler Karsinomu olan hastalarda tanı anındaki tümör boyutu, tümör sayısı ve makrovasküler invazyon ile kan nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

**Hastalar ve Method:** Çalışmaya toplam 48 hepatosellüler karsinomlu hasta dahil edildi. Hastalar ortalama nötrofil lenfosit oranına göre ikiye bölündü.

**Bulgular:** Toplam 48 hastanın 11'i kadın, 37'si erkek idi. Hastaların ortalama yaşı 67,18±9,51 idi. Ortalama nötrofil lenfosit oranı 3,17 idi. Nötrofil lenfosit oranı (NLR)>3,17 olan hastalarda makrovasküler invazyon, tümör sayısının>3, tümör boyutu>5 cm, Child-Turcot-Pugh skor, Model for End-stage Liver Disease- Sodyum skor, C-reaktif protein and kan sodyum seviyesi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik izlendi (p: 0.005, p: 0.009, p< 0.001, p: 0.003, p:0.008, p: 0.035 ve p < 0.001, sırasıyla). Multiple lojistik lineer regresyon analizi; hepatosellüler karsinomlu hastalarda NLR> 3.17 olması tümör boyutu> 5 cm and hiponatreminin bağımsız bir belirteci olduğunu gösterdi (p: 0.010, p: 0.012, sırasıyla).

**Sonuç:** Hepatosellüler karsinomlu hastalarda tanı anındaki kan nötrofil lenfosit oranının değeri, tümör boyutunun ve hastalık evresinin iyi bir belirteçidir.

Anahtar kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı, Tümör boyutu, Hepatosellüler karsinoma

Received Date: 09.04.2019 Accepted Date: 19.10.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Authors: Ozlem Ozer Cakir, MD, Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology, Antalya, Turkey +90 532 1754014 tansozlem@yahoo.com

ORCID:0000-0002-5916-8049



## INTRODUCTION

**H**epatocellular carcinoma (HCC) is a primary malignant tumor of the liver. HCC is the third most common cause of cancer-related deaths worldwide [1]. HCC often develops in patients with chronic liver disease. Chronic liver disease is assessed using routine imaging and alpha-fetoprotein (AFP) levels. Different classifications have been proposed for the diagnosis and stages of HCC, as follows: the Barcelona Clinic liver cancer (BCLC) classification [2], the tumor node metastasis (TNM) classification, the functional liver reserve score, and the Child-Turcot-Pugh scores. There are many factors to consider when determining HCC treatment including tumor numbers, tumor size, and macrovascular invasion, which are evaluated using radiological imaging prior to treatment. Curative hepatic resection, radiofrequency ablation (RFA), and liver transplantation (LT) are primary treatment methods [3]. When HCC is diagnosed at an advanced stage, transarterial embolization (TAE)/transarterial chemoembolization (TACE) and multiple tyrosine kinase inhibitors, such as sorafenib, are alternative treatment options [4]. Despite this, the prognosis of HCC after treatment is not always as positive as anticipated. Consequently, these classifications may not always reflect the true stage of the disease.

Recent studies have shown a relationship between the HCC prognosis and a systemic inflammatory response [5]. The presence of a tumor elicits a systemic inflammatory response, and this is associated with the prognosis [6,7]. Previous studies have demonstrated the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) to be a good prognostic predictor of different HCC treatment options such as resection, RFA, LT, TACE and sorafenib [8,9]. The NLR is used as a systemic inflammatory response marker [8]. We aimed to demonstrate the relationship between the NLR at the time of HCC diagnosis and tumor size, tumor number, macrovascular invasion, and capsule involvement.

## METHODS

A total of 60 HCC patients were evaluated between January 2009 and December 2011 at a university-affiliated hospital retrospectively. The study protocol was approved by the ethics committee of Necmettin Erbakan University (2012/92). HCC

patients diagnosed according to the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) [10] criteria at inpatient and outpatient clinics at our university-affiliated hospital were included in this study. Patients were excluded from the study if they demonstrated any of the following complications: sepsis, active infection, and active bleeding, or if they were undergoing steroid therapy. A total of 12 patients were excluded from this study due to sepsis (n=2), active infection (n=5), active bleeding (n=1), and incomplete data (n=4). Finally, a total of 48 patients were included in this study. The etiologies for HCC were as follows: viral hepatitis (n=35, 27 patients with chronic hepatitis B, and 8 patients with chronic hepatitis C), autoimmune hepatitis (n=1), and cryptogenic cirrhosis (n=12). All demographic, clinical, and laboratory data were recorded, including CTP and MELD-Na results, according to the United Network for Organ Sharing Formula [11], and the NLRs were calculated. An autoanalyzer (Abbott Cell-Dyn Ruby Analyzer) was used for blood parameters by using peripheral blood samples with EDTA. We calculated the NLR as the ratio of neutrophil-to-lymphocytes in the complete blood count.

The median NLR value was calculated according to all the patient values. The patients were divided into two groups, according to whether their NLR was below or above the median NLR value. The variables were tumor size >5 cm, tumor number >3, macrovascular involvement, capsule involvement, AFP, CRP, serum sodium, CTP score and MELD-Na score. We examined the relationship between the NLR at the time of HCC diagnosis and tumor size, tumor number, macrovascular invasion, and capsule involvement.

**Statistical Analysis:** Descriptive statistics were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median (minimum to maximum) for continuous numerical variables, while categorical variables were expressed as number of patients and percentages (%).

Univariate logistic regression analysis was used to evaluate the significance of factors that might be effective in differentiating groups with an NLR  $\leq 3.17$  and an NLR  $> 3.17$ . The effects of factors considered to be the most determinative in distinguishing the groups were investigated using mul-

tiple logistic regression analysis. Variables identified as  $p < 0.01$  as a result of univariate statistical analyses were included in the logistic regression models as candidate risk factors. Additionally, the odds ratio (OR), 95% confidence intervals (CI), and Wald statistics for each variable were calculated.

Analyses of the data were performed using the IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) program. The results were considered statistically significant when the  $p$ -value was  $< 0.05$ .

## RESULTS

A total of 11 women and 37 men participated in this study, and the mean age was  $67.18 \pm 9.51$  years. Of these 48 patients, there were 35 patients with viral hepatitis (27 patients with chronic hepatitis B, 8 patients with chronic hepatitis C), 1 patient with autoimmune hepatitis, and 12 patients with cryptogenic cirrhosis.

Demographic and laboratory parameters in all patients are presented in Table-1. Clinical parameters are presented in Table-2. There were no statistically significant differences between the NLR groups above and below 3.17 considering age, sex, and AFP ( $p = 0.309$ ,  $p = 0.732$ , and  $p = 0.096$ , respectively) (Table-3). The presence of macrovascular invasion significantly increased by 7-fold the likelihood of an NLR above 3.17 ( $p = 0.005$ , 95% CI: 1.822-26.887).

Although the NLR was  $> 3.17$  in all of those with capsule involvement, no significant association was found between the NLR and capsule involvement ( $p > 0.05$ ). The OR and 95% CIs for capsule involvement were not calculated because there were no patients with capsule involvement and an  $NLR \leq 3.17$ .

When the number of tumors was 3 or more, the likelihood of an  $NLR > 3.17$  was 5.959-times higher than for patients with 3 or fewer tumors, which was significant ( $p = 0.009$ , 95% CI: 1.546-22.580).

The likelihood of an  $NLR > 3.17$  was 22-times higher in patients with a tumor size  $> 5$  cm ( $p < 0.001$ , 95% CI: 4.109-117.804). As the CRP level, CTP score, and MELD-Na score increased, the likelihood of an  $NLR > 3.17$  also increased significant-

ly ( $p = 0.035$ ,  $p = 0.003$ , and  $p = 0.008$ , respectively).

If the serum sodium level decreased, the likelihood of an  $NLR > 3.17$  significantly increased ( $p = 0.001$ , OR: 0.649, 95% CI: 0.507-0.829).

Table 1. Demographic and Laboratory Findings in All Patients.

Parameters	N	Mean± SD
Age (years)	48	67.18± 9.51
Duration of disease (years)	48	5.84± 4.2
AFP (ng/ml)	48	1228.0± 451.78
Haemoglobin (g/dl)	48	11.8± 1.98
Neutrophil count ( $\times 10^3$ /ml)	48	4225.7± 2009.02
Lymphocyte count ( $\times 10^3$ /ml)	48	1256.3± 464.54
Platelet count ( $\times 10^3$ /ml)	48	169783.3± 8598.25
CRP (mg/l)	48	37.3± 32.80
INR	48	1.3± 0.18
Albumin (g/dl)	48	3.2± 0.50
Creatinine (mg/dl)	48	1.31± 1.01
AST (U/L)	48	73.9± 53.18
ALT (U/L)	48	67.77± 56.66
ALP (U/L)	48	126.1± 71.75
GGT (U/L)	48	93.4± 75.85
Total Bilirubin (mg/dl)	48	2.37± 1.8
Serum Na (mEq/l)	48	135.6± 3.87
NLR	48	3.6± 2.06
CTP score	48	6.6± 1.18
MELD- Na score	48	12.3± 4.81

AFP, Alpha fetoprotein; CRP, C-reactive protein; INR, international normalized ratio; AST, Aspartat amino transferase; ALT, Alanina amino transferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gama glutamyl transferase; Na, Sodium, CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio;

According to the prospective stepwise logistic regression model, the factors determining the NLR according to the current results were tumor size and serum sodium level (Table-4). Regardless of other factors, a tumor size  $> 5$  cm increased the likelihood of an  $NLR > 3.17$  by 11.018 fold, which was significant ( $p = 0.010$ , 95% CI: 1.764-68.831). In addition, if the NLR value was  $> 3.17$ , the sodium value decreased significantly. ( $p = 0.012$ , OR: 0.702, 95% CI: 0.534-0.924).

Table 2. Clinic Features of All Cases.

	Numbers of cases	Percentages (%)
Gender		
Female	11	22.9
Male	37	77.1
Accompanying diseases		
DM	5	10.4
HT	9	18.7
CAD	2	4.2
Causes of CLD		
CHB	27	56.2
CHC	8	16.7
Autoimmune Hepatitis	1	2.1
Cryptogenic	12	25.0
Ascites	21	43.7
Hepatic Ensephalopathy	1	2.1
Endoscopic varices	31	64.6
Grade of varices		
0	17	35.4
1	11	22.9
2	15	31.2
3	5	10.4
Macrovascular invasion	18	37.5
Capsule involvement	4	8.3
Tumor number > 3	17	35.4
Tumor size > 5 cm	30	62.5
Treatments for HCC		
RFA	8	16.6
TACE	19	39.5
Resection	1	0.2
Palliative	16	33.3
Another (sorafenib)	4	8.3
NLR		
<= 3.17	24	50.0
> 3.17	24	50.0
Total	48	100.0

DM, Diabetes mellitus; HT, hypertension; CAD, chronic artery disease; CLD, chronic liver disease; CHB, chronic hepatitis B; CHC, Chronic hepatitis C; RFA, radiofrequency ablation; TACE, transarterial chemoembolization; LT, liver transplantation; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio

Table 3. Examination of Univariate Logistic Regression Analysis and Univariate Effects of Factors That Might be Predictive of NLR &gt; 3.17

	NLR≤3.17 (n=24)	NLR>3.17 (n=24)	p-value	Odds ratio (95% Confidence Interval)
Age (years)	65.8±10.2	68.7±9.2	0.309	1.033 (0.971-1.098)
Male factor	18 (75.0%)	19 (79.2%)	0.732	1.267 (0.328-4.889)
AFP (ng/ml)	29.5 (2.5-478)	300 (2.6-36000)	0.096	1.003 (0.999-1.006)
Macrovascular invasion	4 (16.7%)	14 (58.3%)	0.005	7.000 (1.822-26.887)
Capsule involvement	0 (0.0%)	4 (16.7%)	0.109	NA
Tumor number > 3	4 (16.7%)	13 (54.2%)	0.009	5.909 (1.546-22.580)
Tumor size > 5 cm	8 (33.3%)	22 (91.7%)	<0.001	22.000 (4.109-117.804)
Haemoglobin (g/dl)	12.1±2.0	11.5±1.9	0.336	0.864 (0.642-1.163)
Platelet count (×103/ml)	127 (49-270)	148.5 (6.2-1106)	0.325	1.000 (1.000-1.000)
Duration of disease (years)	3 (0.25-13)	2 (0.25-30)	0.575	1.038 (0.911-1.182)
CRP (mg/l)	16.5 (5.3-126)	35.5 (8-124)	0.035	1.024 (1.002-1.047)
INR	1.2±0.2	1.3±0.2	0.229	7.830 (0.273-224.635)
Albumin (g/dl)	3.4±0.5	3.0±0.4	0.029	0.229 (0.061-0.861)
Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.5-1.3)	1.0 (0.7-9.9)	0.021	41.225 (1.752-970.118)
AST (U/L)	52 (21-172)	67 (17-312)	0.249	1.007 (0.995-1.020)
ALT (U/L)	38 (16-258)	51 (7-361)	0.501	1.003 (0.994-1.012)
GGT (U/L)	71 (24-427)	79 (25-213)	0.837	0.999 (0.992-1.007)
Total Bilirubin (mg/dl)	1.1 (0.6-2.8)	1.2 (0.6-13.9)	0.300	1.423 (0.730-2.773)
CTP score	6 (5-9)	7 (6-10)	0.003	2.997 (1.448-6.205)
MELD- Na score	10 (6-17)	14.5 (7-25)	0.008	1.249 (1.058-1.475)
Na (mEq/l)	140 (132-142)	133.5 (128-136)	<0.001	0.649 (0.507-0.829)

AFP, Alpha fetoprotein; CRP, C-reactive protein; INR, international normalized ratio; AST, Aspartat amino transferase; ALT, Alanina amino transferase; GGT, gama glutamyl transferase; Na, Sodium, CTP, Child-Turcotte-Pugh; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; NA: Not available

Table 4. The Effects of All Possible Risk Factors Thought to be Predictive of NLR > 3.17 with Multiple Prospective Logistic Regression Analysis

	Odds ratio	95% Confidence Interval for Exp (B)	Wald
Tumor size > 5 cm	11.018	1.764 68.831	6.589
Na	0.702	0.534 0.924	6.381

Na: sodium. Multiple Cox regression analysis with the forward conditional stepwise method.

## DISCUSSION

In our study, the NLR was significantly predictive of tumor size independent of MELD-Na and CTP ( $p=0.010$ ). All previous studies concerning the NLR and HCC have reported on the prognosis following various HCC treatments [8,9]. Treatment decisions are based on HCC staging. Our study suggests that the NLR may be more useful in determining HCC staging than the current staging systems, such as the BCLC, as they do not always predict HCC staging accurately. If the NLR was >3.17 in the HCC patients, we considered the prognosis as poor, and we decided on a higher stage of HCC in patients who had otherwise been classified at a lower stage according to other current staging systems. Including the NLR in addition to the current liver transplantation criteria may provide a more accurate indication and prognosis for HCC patients.

One study has shown that a combination of an NLR and tumor size were effective tools for assessing prognosis in hepatitis B-associated HCC [12].

One meta-analysis has shown that an increased NLR or platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) indicated poor outcomes for HCC patients, and suggested that the NLR and PLR could be considered reliable and inexpensive biomarkers for clinical decision-making concerning HCC treatment [13].

He et al. reported that the pre-treatment NLR, the tumor diameter, and the pre-treatment alpha-fetoprotein (AFP) levels were independent predictors of overall survival for HCC patients who had been treated with TACE [14]. Our study suggested that the NLR was related to tumor size but not to AFP levels.

Decision-making for treatment of HCC is very important and the BCLC system, one of the cur-

rent prognostic staging systems, includes 5 major parameters such as tumor size, tumor number, Child-Turcot-Pugh score, physical status, and tumor metastasis to inform and support treatment decisions. Portal vein thrombosis, tumor size, and alpha-fetoprotein are other prognostic variables [15].

There are several alternative staging systems, including the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) system [16], the Hong Kong Liver Cancer (HKLC) system [17], and the Japan Integrated Scoring (JIS) system [18].

More recently, systemic inflammatory markers have shown an association with HCC prognosis. The NLR is a readily available inexpensive marker used to assess systemic inflammatory changes. The NLR reflects the potential balance between neutrophil-associated pro-tumor inflammation and lymphocyte-dependent anti-tumor immune function [19-22].

Another study suggested that Ishak stage 0-5 patients with a high NLR were associated with a poor outcome, independent of tumor size, and reported that only NLR correlated with PD-L1 expression in the center of the tumor, but not in non-neoplastic liver tumors [23]. The results of our study support a high NLR as an important indicator of tumor size and hyponatremia. As a result, NLR may reflect the real tumor size, including the non-detected microdots with imaging.

Oh et al. reported that CRP and NLR were important prognostic biomarkers for HCC [24]. We have shown a significant relationship between the NLR and CRP in our study. However, NLR >3.17 was an independent determinant of tumor size.

Yoshizumi et al. identified independent risk factors for after living-donor LT tumor recurrence including tumor size, tumor number, and an NLR of 4 or more [25]. In our study, we also observed that NLR >3.17 was an independent indicator of tumor size.

In this study, if the tumor size was <5 cm in the case of imaging measurements in patients with NLR >3.17, it could not be predicted the real tumor size. Although the patients with HCC have lower stage as staging systems, we should consider the

true status of the patients when NLR was higher than 3.17 at the same patients.

All previous studies concerned the NLR and its effect on survival in patients with HCC who received various treatments. However, our study is associated with the predictive ability of NLR on pretreatment assessment of HCC.

Our study had some limitations. First, this was a retrospective study. Second, there was no control group. Third, our study had a small number of patients. In future, prospective studies that include higher patient numbers are required to better elucidate the predictive ability of pretreatment assessment.

In conclusion, NLR may be considered a component of the staging system in the future. NLR also may be used to assist in the selection of treatment options for HCC.

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

**Funding sources:** There is no any source of funding or financial interest in this study.

**Conflict of Interest:** The author have no conflicts of interest relevant for this article.

#### REFERENCES

1. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2005;9:191-211. doi: 10.1016/j.cld.2004.12.009.
2. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010;30:61-74. doi: 10.1055/s-0030-1247133.
3. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563.
4. Tsochatzis EA, Germani G, Burroughs AK. Transarterial chemoembolization, transarterial chemotherapy, and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma treatment. *Semin Oncol*. 2010;37:89-93. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.03.007.
5. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-feto-protein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterol*. 2012;143:986-94e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.
6. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Brit J Cancer*. 2015;113:150-8. doi: 10.1038/bjc.2015.183.
7. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BB, Konya V, Gucun M, Seker M, et al. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol*. 2010;27:1060-5. doi: 10.1007/s12032-009-9335-4.
8. Xu ZG, Ye CJ, Liu LX, Wu G, Zhao ZX, Wang YZ, et al. The pretransplant neutrophil-lymphocyte ratio as a new prognostic predictor after liver transplantation for hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med*. 2018;12(2):189-99. doi: 10.2217/bmm-2017-0307.
9. Liu C, Jia BS, Zou BW, Du H, Yan LN, Yang JY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and aspartate-to-alanine aminotransferase ratios predict hepatocellular carcinoma prognosis after transarterial embolization. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8512. doi: 10.1097/MD.0000000000008512.
10. Jordi Bruix, Morris Sherman. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2. doi: 10.1002/hep.24199.
11. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E. The new

- liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8:851-8. doi: 10.1053/jlts.2002.35927.
12. Pang Q, Zhou L, Qu K, Cui RX, Jin H, Liu HC. Validation of inflammation-based prognostic models in patients with hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma: a retrospective observational study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(1):60-70. doi: 10.1097/MEG.0000000000001021.
  13. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(3):967-81. doi: 10.1159/000485396.
  14. He CB, Lin XJ. Inflammation scores predict the survival of patients with hepatocellular carcinoma who were treated with transarterial chemoembolization and recombinant human type-5 adenovirus H101. 2017;12(3):e0174769. doi: 10.1371/journal.pone.0174769.
  15. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int*. 2009;29:502-10. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01957.x.
  16. Giuseppe M, Silvana E, Ascario M, Antonio G, Vincenza A, Anna P, et al. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998;28:751-5. doi: 10.1002/hep.510280322.
  17. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol*. 2014;146:1691-1700. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.032.
  18. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score) *J Gastroenterol*. 2003;38:207-15. doi: 10.1007/s005350300038.
  19. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
  20. Wu Y, Zhao Q, Peng C, Sun L, Li XF, Kuang DM. Neutrophils promote motility of cancer cells via a hyaluronan-mediated TLR4/PI3K activation loop. *J Pathol*. 2011;225:438-47. doi: 10.1002/path.2947.
  21. Jablonska J, Leschner S, Westphal K, Lienenklaus S, Weiss S. Neutrophils responsive to endogenous IFN-beta regulate tumor angiogenesis and growth in a mouse tumor model. *J Clin Invest*. 2010;120:1151-64. doi: 10.1172/JCI37223.
  22. Nind AP, Nairn RC, Rolland JM, Gulie EP, Hughes ES. Lymphocyte anergy in patients with carcinoma. *Br J Cancer*. 1973;28:108-17. PMC2008880
  23. Wang Q, Blank S, Fiel MI, Kadri H, Luan W, Warren L, et al. The Severity of Liver Fibrosis Influences the Prognostic Value of Inflammation-Based Scores in Hepatitis B-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22Suppl 3:S1125-32. doi: 10.1245/s10434-015-4598-9.
  24. Oh BS, Jang JW, Kwon JH, You CR, Chung KW, Kay CS, et al. Prognostic value of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2013;13:78. doi: 10.1186/1471-2407-13-78.
  25. Yoshizumi T, Ikegami T, Yoshiya S, Motomura T, Mano Y, Muto J, et al. Impact of tumor size, number of tumors and neutrophil-to-lymphocyte ratio in liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res*. 2013;43(7):709-16. doi: 10.1111/hepr.12016.

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
**Çakır ÖÖ. The Relationship Between Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Tumor Size, Tumor Number, Macrovascular Invasion in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Acta Med. Alanya 2019;3(3):207-212. doi:10.30565/medalanya.551550**

## Effect of Prenatal Citalopram Exposure on Motor and Cognitive Functions of Rats

### Prenatal Sitalopram Maruziyetinin Sıçanların Motor ve Kognitif Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Ayşenur Zaimoğlu<sup>1</sup>, Bahar Akyüz<sup>1</sup>, S.Sırrı Bilge<sup>1\*</sup>

1. University of Ondokuz Mayıs, Medical Faculty, Department of Pharmacology, Samsun, Turkey

#### ABSTRACT

**Aim:** Physicians mostly prescribe selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression in pregnancy. However, there is little information on teratogenic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. This study aims to investigate the effects of prenatal exposure to citalopram, one of the most prescribed antidepressants, on developmental characteristics, reflex and motor functions of rat pups.

**Materials and Methods:** 12-14 weeks old, pregnant Sprague-Dawley rats were used in the experiments. Rats were divided into 3 groups and separated into individual cages. When treatment groups received 5 and 20 mg/kg/d citalopram by orogastric gavage from gestational days 1 to 18, control group received the same amount of saline (2 ml/kg/d). After birth duration of gestation, number of live and dead pups and gross malformation are evaluated. Eye opening, pinna detachment, incisor eruption, the development of fur and weight gain were monitored as developmental parameters. Markers for reflex development were identified as righting reflex, negative geotaxis and grip response. Motor developments and cognitive functions were established with locomotor activity test, T-maze, holeboard, Y-maze and passive avoidance test.

**Results:** Developmental parameters, reflex, motor and cognitive development assessments of pups were not significantly different in treatment groups compared to control group.

**Conclusion:** The results of the study show that prenatal exposure to citalopram has no effect on motor and cognitive functions of rat offspring.

Keywords: Depression, selective serotonin re-uptake inhibitor, rat, Citalopram, teratogenity

#### ÖZ

**Amaç:** Seçici serotonin geri alım inhibitörleri gebelikte depresyon tedavisinde sıklıkla reçete edilmektedirler. Ancak bu gruptaki ilaçların teratojenik etkileriyle alakalı literatürde yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmanın amacı; sık reçete edilen antidepresanlardan biri olan sitaloprama prenatal dönemdeki maruziyetin, sıçan yavrularının motor ve kognitif fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metot:** Deneylede 12-14 haftalık gebe Sprague-Dawley sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar üç gruba ayrıldı ve ayrı kafeslerde barındırıldılar. Tedavi gruplarına, 1 ila 18. günler arasında orogastrik gavaj ile 5 ve 20 mg/kg/gün sitalopram, kontrol grubuna ise aynı miktarda tuzlu su (2 ml/kg/gün) verildi. Doğumdan sonra gebelik süresi, canlı ve ölü yavru sayısı ve brüt malformasyon değerlendirildi. Gelişimsel parametre olarak göz açma, kulak keçesinin ayrılması, kesici diş çıkması, tüylenme ve kilo alımı değerlendirildi. Righting refleksi, negatif geotaksi ve grip response refleksi gelişimini değerlendirmek için yapıldı. Motor gelişim ve kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için lokomotor aktivite testi, T-maze, holeboard, Y-maze, ve pasif sakinme testleri yapıldı.

**Bulgular:** Gelişimsel parametreler, refleksi, motor ve kognitif gelişim açısından tedavi grubundaki sıçanlar ile kontrol grubundaki sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık meydana gelmedi.

**Sonuç:** Bu çalışma ile sitaloprama maruziyetin yavrularda motor ve kognitif fonksiyonlar üzerinde değişikliğe sebep olmadığı gösterildi.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, sıçan, sitalopram, teratojenite

Received Date: 22.04.2019 Accepted Date: 19.06.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Author: Prof. Dr. S. Sırrı BİLGE University of Ondokuz Mayıs, Medical Faculty, Department of Pharmacology, Samsun, +905322931464, e-mail: sssbilge@omu.edu.tr +905322931464

ORCID: 0000-0003-2878-6968

## 1. Introduction

It has been shown that prenatal depression is associated with premature birth risk, low birth weight and other neonatal complications [1]. In perinatal depression, pharmacological approaches are generally accepted as standard therapy and widely use. Selective serotonin reuptake inhibitors, especially citalopram and escitalopram, are commonly used in pregnancy period [2]. Many SSRIs including citalopram can cross the placenta [3].

Current data in the literature are conflicting and inconsistent as to whether SSRIs are associated with increased risk of congenital malformation [4]. It has been observed that many monoaminergic reuptake inhibitors, including citalopram fluoxetine and venlafaxine can cause developmental morphological changes that suggesting teratogenic potential [5]. The use of paroxetine in the first trimester of pregnancy has been reported to be associated with fetal anencephaly, omphalocele development, and cardiac anomalies. On the other hand, in studies conducted at the Slone Epidemiological Birth Defects Center, it was concluded that the use of SSRIs did not increase the risk of fetal heart defects, omphalocele and craniostosis [6]. In a meta-analysis, it has been found that fluoxetine and paroxetine increased the risk of major malformation, paroxetine increased cardiac malformations, but sertraline and citalopram were not associated with congenital malformations [7]. In another meta-analysis study aimed at proving the relationship between citalopram use and congenital anomalies, citalopram was not associated with major congenital malformations or cardiac malformations [1]. However, in a cohort study of 18487 pregnant women, the use of citalopram in the first trimester was associated with an increase in the musculoskeletal defect [8].

Serotonin plays an important role in healthy fetus development during embryogenesis. SSRIs cross the placenta and block the serotonin reuptake transporter, and thus prevent the free movement of serotonin. Human studies have shown that antidepressant use during pregnancy may cause congenital malformations [8]. These drugs may also cause changes in motor and cognitive functions. There are insufficient data on the effects of deve-

lopmental features and cognitive functions in offsprings exposed to citalopram on prenatal period. Therefore, the aim of this study is to investigate the motor and cognitive functions of rats prenatally exposed to citalopram.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Animals

12-14 weeks old female rats weighing 250 to 300 g were obtained from Ondokuz Mayıs University (Samsun, Turkey) vivarium. The rats were maintained in a 12-hour light/ dark cycle in constant temperature and humidity (22 °C and 60 ± 5%) allowing food and water ad libitum. The experimental procedure was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the Ondokuz Mayıs University (31.03.2015, 2015/22). All procedures and protocols were performed according to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH Publication 865-23, Bethesda, MD, USA)

### 2.2. Experimental design

Fifteen female rats were assigned to three groups each containing five animals. All animals were mated with males and pregnancy was determined by the presence of sperm in vaginal smears or vaginal plug at the vaginal opening. Pregnant rats were placed in separate cages. Rats in drug groups were treated with 5 and 20 mg/kg citalopram (Sigma, St. Louis, MO, USA) between gestational days 1 and 18. Control groups received the same amount of saline (2 ml/kg/d). Drugs and saline were administered by orogastric gavage. Pregnant rats were controlled twice a day for parturition from the 18th day of gestation to delivery. The day of birth was described as postnatal day 1 (PND 1). All experiments were conducted between 9:00 and 13:00.

### 2.3. Physical development

Immediately after birth, each pup was weighed and examined for anatomical anomalies. Duration of gestation and the number of dead and live pups were recorded. Then numbers of offsprings were reduced to eight rat in each cage. Body weights of the pups were measured on PND 2, 4, 7, 14 and 28. In addition, pups were monitored for physical development parameters. Days of pinna detach-

ment (unfolding of external ear), opening of eyes, incisor eruption and development of fur were recorded.

#### 2.4. Reflex development

During lactation, offsprings were tested for neuromuscular maturation and reflex development by two blind observers.

##### 2.4.1. Righting reflex

This test was conducted between PND 2 to 6 for the evaluation of motor function and coordination [9]. Animals were put on their backs on a flat surface and the rolling time on four limbs in contact with the surface was recorded. In the case of failure within 60 seconds duration, the test was cut off and 60 s was recorded as test time. The average test time of pups born from a mother was considered the value of that group.

##### 2.4.2. Negative geotaxis

This test was performed at PND 3, 5, 7 and 9 to assess vestibular and proprioceptive function [10]. Rats were placed upside down on a 25-degree inclined wire mesh platform. If the animals did not turn around within 180 seconds, the experiment was terminated.

##### 2.4.3. Grip response

This test was performed between the PND 3 and 7 to evaluate muscle strength [9]. Pups were encouraged to grab a straight rod 30 cm above wood shavings with its forepaws and support their weight. Percentage of pups that were able to hang from the rod was calculated.

#### 2.5. Cognitive development

Pups were separated by sex on PND 23. Two male pups were selected from each group and postweaning studies were continued with these pups. It was aimed to avoid possible effects of the oestrus cycle on the activity of pups. The days of experimental program for cognitive tests is shown in Table 1.

Table 1: Experimental program of cognitive tests, holeboard test and locomotor activity.

Test	Postnatal Day (PND)
T-maze	28
Holeboard	29
Y-maze	30
Locomotor activity	31
Passive avoidance	
Training session	32
Retention session	33

##### 2.5.1. T-maze

The test was performed on PND 28. The aim of this test is to evaluate the spatial memory [11]. The maze consists of a long arm (40 cm) and two short arms (20 cm). The arms are 10 cm wide and 25 cm high. In the first phase of trial, one of the short arms was closed and rats were placed at the end of the long arm. The rats were allowed to explore the maze for 10 minutes. After the first phase they were rested in their cages for 1 hour. In the second phase, the closed short arm was opened and rats were left in the maze and the movements were observed for 2 minutes. The number of entries into each arm and the time of spending on that arm were recorded. The ratio of the number of entries into the new arm and the amount of time spent there is calculated over the number of entries into the previous arm and the amount of time spent there.

##### 2.5.2. Holeboard test

The test was performed on PND 29. This test was used for assessing exploratory behavior [12]. The wood board was 40 X 40 cm in size and 2 cm thick. There were 16 holes of 3 cm in diameter on it. Animals were placed sequentially in the center of the board and were observed for 5 min. The head-dip count and duration of head-dipping in seconds were recorded. A head-dip is defined as disappearing of both eyes of the rat in the hole.

##### 2.5.3. Y-maze

The test was performed on PND 30. Spatial memory performance was evaluated according to spontaneous behavior in Y-maze [13]. The Y-shaped maze consists of three arms with a length of 40 cm, a height of 13 cm and a width of 10 cm. The arms were numbered, each animal was al-



lowed to move freely for 8 minutes leaving the maze at the end of arm 1. At the end of this period, the number of times the animals entered each arm were determined. An alternation was described as entries into 3 arms consecutively. Therefore, the calculation for the number of maximum alternations was made through finding the total number of arm entries minus two. Calculation of the percentage of alternation was done with the formula: (actual alternations/maximum alternations) X100. The most significant variation between T-maze and Y-maze tests is a delay of one hour between two tests. As a result, spontaneous exploration behavior that takes place in T-maze is not related to long-term retention, but to short-term memory, with minimum support of working memory.

#### 2.5.4. Locomotor activity

The test was performed on PND 31. The aim was to assess the musculoskeletal system of the animals and to determine whether or not there was a movement disorder. The locomotor activity device (Ugo Basile, Varese, Italy) is a closed box with a size of 39 × 28 × 26 cm and it has stainless bars on the bottom. The apparatus automatically records every horizontal movement animal makes with movement sensors on the floor. The activity of each rat was determined for 5 min.

#### 2.5.5. Passive avoidance test

The test was performed on PND 32 and 33. Passive avoidance test is a fear-aggravated test used for evaluating learning and memory [14]. The passive avoidance system (Ugo Basile, Varese, Italy) has two compartments: light and dark, and a guillotine gate between them. The test consists of two phases. In the training phase rats were left in the light compartment. After 30 s gate was opened and when rats innately crossed the dark side, door was closed and an electric shock (0.5 mA, 3 s) was given. Thus, rats were led to associate the dark compartment with negative consequences. Rats were rested for 24 hours in their own cages before the second test phase of the trial. In test phase rats were put into the light compartment and the passive avoidance response was evaluated. It was measured by the latency to cross through the gate. The maximum latency time was set to 300 s.

## 2.6. Data analysis

Statistical analysis of the data was performed using GraphPad Prism (v 5.0) software (GraphPad software, USA). Tukey-Kramer post hoc test was used followed by two-way or one-way analysis of variance. The values of the experimental groups used in the table and the text were expressed as mean ± standard error (SEM). Values  $p < 0.05$  were considered as significant.

## 3. Results

Citalopram exposure did not show any significant difference in the duration of gestation and number of pups born alive compared to control group (data not shown). There was no significant difference in the body weights of pups in 5 mg/kg/day and 20 mg/kg/day citalopram groups compared to the control group on days 2, 4, 7, 14 and 28 (Figure 1).

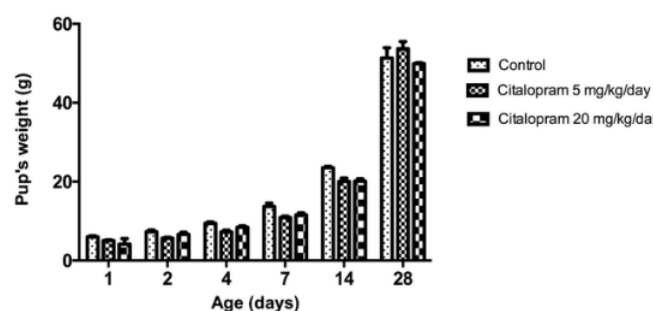


Figure 1. Mean weight of pups during the lactation period.

Prenatal citalopram exposure was found to have no significant effect on the timing of physical features, such as pinna detachment (unfolding of external ear), opening of both eyes and ears, fur development and incisor eruption (Table 2).

Table 2: Effects of citalopram on physical maturation of the offspring of prenatally exposed rats.

Groups	Pinna detachment (days)	Incisor eruption (days)	Fur development (days)	Eye opening (days)
Control	3.7 ± 0.7	11.9 ± 0.8	8.8 ± 0.8	15.7 ± 0.8
Citalopram 5 mg/kg	2.9 ± 0.6	11.3 ± 1	8.2 ± 0.8	15.7 ± 0.7
Citalopram 20 mg/kg	2.8 ± 0.6	11.2 ± 0.6	8.2 ± 1	16.1 ± 0.9

Data were expressed as means ± S.E.M.

Considering righting reflex and negative geotaxis

tests, all groups showed a decrease in time of response on the consecutive days. However, no significant difference was observed between the 5 and 20 mg/ kg/day citalopram groups compared to the control group (Figure 2 and 3).

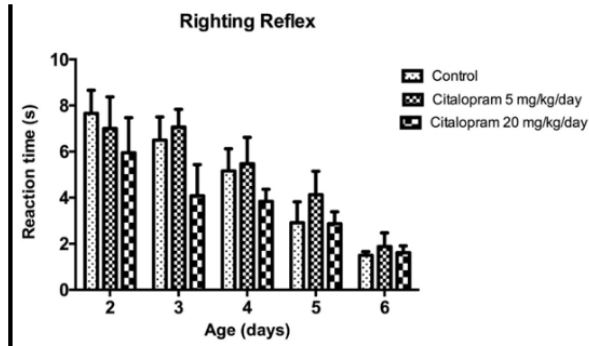


Figure. 2. Effects of prenatal citalopram exposure on righting reflex on the surface.

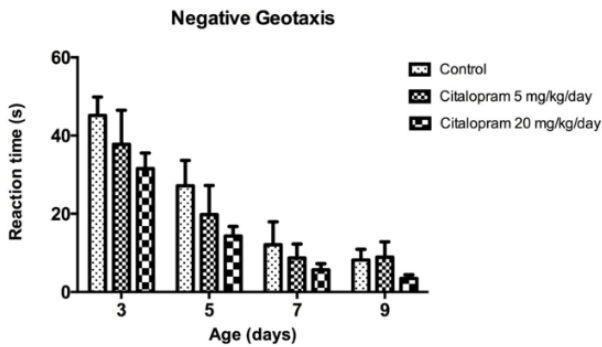


Figure. 3. Negative geotaxis in pups prenatally exposed to citalopram

In grip response test regarding to number of pups were able to hang from the rod there was no significant difference between control and drug groups. (Figure 4)

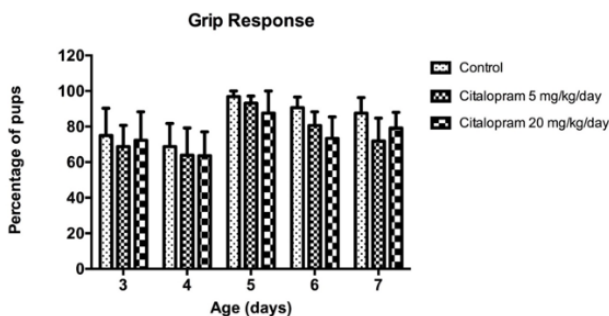


Figure. 4. Effects of prenatal citalopram exposure on grip response

Assessing of locomotor activity, explorative behavior (holeboard test) memory and learning (T-maze and passive avoidance), no significant difference was observed in rats prenatally exposed to citalopram compared to the control group (Table

3).

Table 3 : Effects of citalopram on locomotor activity, cognitive functions (T-maze, Y-maze, and passive avoidance tests), and exploratory behavior (holeboard test) of the offspring of prenatally exposed rats.

		Doses of Citalopram (mg/kg/d)		
		0	5	20
Locomotor activity	Number of move /5 min	85.7 ± 7.7	90.3 ± 4.6	89.7 ± 6.2
	Y-Maze			
Y-Maze	Alternation behavior (%)	20.1 ± 3.1	17.5 ± 6.6	27.7 ± 4.4
	Number of arm entries	10.8 ± 0.5	8.1 ± 1.9	8.7 ± 1.2
T-Maze	Time spent in novel arm/time spend in previous arm (ratio)	0.54 ± 0.1	0.58 ± 0.1	0.50 ± 0.2
	Entries in the novel arm/entries in previous arm (ratio)	0.41 ± 0.16	0.59 ± 0.2	0.39 ± 0.1
Passive avoidance	Entrance latency in training session (s)	52.3 ± 4.4	57.2 ± 6.1	45.8 ± 4.6
	Entrance latency in retention session (s)	229.8 ± 13.4	230.2 ± 16.9	233.0 ± 21.5
Holeboard	Head dip (count)	12.2 ± 0.6	13.2 ± 0.9	13.0 ± 0.8
	Head dipping (s)	20.2 ± 6.3	23.3 ± 2.3	19.8 ± 2.4

Data were expressed as means ± S.E.M.

#### 4. Discussion

Depression in pregnancy is a common mental disorder that affects both maternal and fetal health. SSRIs are the most commonly used group of antidepressants in pregnancy. It has been suggested that SSRIs and SNRIs used in pregnancy can be a risk factor for the developing brain because monoaminergic transmission is important for brain development and prenatal SSRI/SNRI usage can cause neurobehavioral and emotional changes on offsprings [15]. For this purpose, physical, motor and cognitive development of the offsprings that are prenatally exposed to citalopram, one of the most frequently used antidepressants in pregnancy, was investigated. However, information about the effects of SSRIs on the fetus is contradictory. Svirsky et al. observed that prenatal fluoxetine administration caused an increase in aggressive behavior during adulthood in male offspring and a delay in the development of maternal behavior in females but no significant change in exploration and memory [16]. A study of 68 children

with prenatal exposure to SSRIs compared to 98 children without prenatal exposure for 18 months using the Bayley developmental scale showed a slight decrease in the initial psychomotor score, which returned to normal after 18 months [17]. In a meta-analysis, it has been shown that the SSRI usage in the prenatal period, increases the risk of autism spectrum disorder in children [18].

Current study shows that citalopram administered rats did not show any significant difference in terms of gestation period and the number of live and dead pups compared to the control group. No significant difference was found between the control group and citalopram exposed group in terms of weight measurements at birth and in the consecutive days. In a prospective cohort study, birth weights of infants who were exposed to escitalopram were lower compared to the control group, but there was no difference in terms of preterm delivery, spontaneous abortion, stillbirth and major malformations [19].

In this study, there was no difference in the time of incisor eruption, fur development, eye opening and pinna detachment in the pups exposed to citalopram. Some studies based on prenatal antidepressant exposure in humans have found a significant association between various malformations and SSRIs, but some have also found that SSRIs do not cause major malformations [20, 21]. In a cohort study to evaluate the association between SSRI use and congenital malformation in pregnancy in Denmark, early use of SSRIs, especially citalopram and sertraline, in pregnancy increased the risk of septal defects [22]. Histopathologic examinations are necessary to determine malformation properly.

Righting reflex test to assess motor function and coordination, negative geotaxis test to assess vestibular and proprioceptive function, grip response test to assess muscle strength, locomotor activity to assess motor function and coordination were performed. There was no statistical difference between the control group and citalopram 5 and 20 mg/kg groups. In a prospective study evaluating intrauterine motor behavior of 96 fetuses exposed to SSRIs prenatally, exposure to SSRIs during pregnancy has been shown to effect motor development. Increased movement activity in

SSRI-exposed group confirms the idea that serotonergic transmissions can enhance motor output and facilitate continuity of repetitive movements especially [23]. By contrast, according to a cohort study conducted by Handal et al., long-term prenatal SSRI exposure can cause delayed motor development [24].

Serotonin, which plays a role in cell division, differentiation, migration, and myelination in the early developmental period, also has regulatory effects on cognition, attention, learning, sleep, and stress response [25]. However, in this study, there was no difference between the rat pups exposed to citalopram and the pups not exposed in the hole-board, T maze, Y maze, and passive avoidance tests in which cognitive functions were examined. Contrary to our findings, Sprowles et al. showed that perinatal citalopram exposure weakens spatial memory in the Morris Water Maze test [26]. It is possible that the memory-related outcomes differ from ours because the exposure of the drug to the prenatal period is continued until the 20th postnatal day. In a different experimental study, following prenatal exposure to paroxetine, no difference was observed in rats' early developmental tasks such as social play or locomotor exploration activities. However, it has been suggested that there is a slight increase in anxiety and aggressive behavior predominantly in adult males [27]. Christensen et al. have examined mice prenatally exposed to paroxetine until adulthood. In adulthood, the majority of neurobehavioral and cognitive tests did not differ [28]. In another study, it was observed that rats exposed to prenatal fluoxetine reduced the social play behavior of the offspring during adolescence. In addition, they showed anxiety-like effects in the elevated plus maze test. In adult animals, social discovery is diminished and contact with other rats is decreased. These changes resemble the behavioral changes described in autistic rodents [29].

Some limitations must be considered. In our study we investigated the effect of prenatal citalopram exposure on motor and cognitive functions of rat offsprings. Besides, we assessed the effect of citalopram on duration of gestation, number of live births, physical development and gross malformation, if we could have done histopathological examination, we could have made clearer conclu-

sions about the teratogenic effect of the drug.

The results of animal studies are important in respect of teratogenicity. Because the degree of exposure can be controlled, motor and cognitive functions can be evaluated more clearly by experimental methods. Our study suggests that prenatal citalopram exposure does not cause a developmental disturbance in motor and cognitive functions in pups. In cases where the results of other experimental studies in animals related to congenital malformations are similar to our study, citalopram may be the preferred medication among SSRI group drugs which are commonly used in pregnancy.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Support:** The funding was provided by Ondokuz Mayıs University (Project no: PYO.TIP.1904.15.024).

#### REFERENCES

- Kang HH, Ahn KH, Hong SC, Kwon BY, Lee EH, Lee JS, et al. Association of citalopram with congenital anomalies: A meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(2):145-53. doi:10.5468/ogs.2017.60.2.145
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9665):746-58. PMID: 19185342
- Heikkinen T, Ekblad U, Laine K. Transplacental transfer of citalopram, fluoxetine and their primary demethylated metabolites in isolated perfused human placenta. *Bjog-Int J Obstet Gy.* 2002;109(9):1003-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01467.x
- Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;127(2):94-114. doi:10.1111/acps.12042
- Sloot WN, Bowden HC, Yih TD. In vitro and in vivo reproduction toxicology of 12 monoaminergic reuptake inhibitors: possible mechanisms of infrequent cardiovascular anomalies. *Reprod Toxicol.* 2009;28(2):270-82. doi:10.1016/j.reprotox.2009.04.005
- Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell A. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007; 356:2675-2683. doi: 10.1056/NEJMoa067407
- Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013;47(11):1002-12. doi:10.1177/0004867413492219
- Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013372. PMID: 28082367
- de Castro VL, Destefani CR, Diniz C, Poli P. Evaluation of neurodevelopmental effects on rats exposed prenatally to sulfentrazone. *Neurotoxicology.* 2007;28(6):1249-59. doi:10.1016/j.neuro.2007.06.001
- Motz BA, Alberts JR. The validity and utility of geotaxis in young rodents. *Neurotoxicol Teratol.* 2005;27(4):529-33. doi:10.1016/j.ntt.2005.06.005
- Deacon RM, Rawlins JN. T-maze alternation in the rodent. *Nat Protoc.* 2006;1(1):7-12. doi:10.1038/nprot.2006.2
- Moreira EG, Vassilief I, Vassilief VS. Developmental lead exposure: behavioral alterations in the short and long term. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(5):489-95. doi: 10.1016/S0892-0362(01)00159-3
- Gue M, Bravard A, Meunier J, Veyrier R, Gaillet S, Recasens M, et al. Sex differences in learning deficits induced by prenatal stress in juvenile rats. *Behav Brain Res.* 2004;150(1-2):149-57. doi:10.1016/S0166-4328(03)00250-X
- Sadek B, Khan N, Darras FH, Pockes S, Decker M. The dual-acting AChE inhibitor and H3 receptor antagonist UW-MD-72 reverses amnesia induced by scopolamine or dizocilpine in passive avoidance paradigm in rats. *Physiol Behav.* 2016;165:383-91. doi:10.1016/j.physbeh.2016.08.022
- Dubovicky M, Cszaszarova E, Brnoliakova Z, Ujhazy E, Navarova J, Mach M. Effect of prenatal administration of venlafaxine on postnatal development of rat offspring. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5(2):92-7. doi:10.2478/v10102-012-0016-3
- Svirsky N, Levy S, Avitsur R. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) increases aggression and modulates maternal behavior in offspring mice. *Dev Psychobiol.* 2016;58(1):71-82. doi:10.1002/dev.21356
- Santucci AK, Singer LT, Wisniewski SR, Luther JF, Eng HF, Dills JL, et al. Impact of prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors or maternal major depressive disorder on infant developmental outcomes. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(10):1088-95. doi:10.4088/JCP.13m08902
- Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2016;65:170-8. doi:10.1016/j.reprotox.2016.07.016
- Klieger-Grossmann C, Weitzner B, Panchaud A, Pistelli A, Einarson T, Koren G, et al. Pregnancy outcomes following use of escitalopram: a prospective comparative cohort study. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(5):766-70. doi:10.1177/0091270011405524
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, National Birth Defects Prevention S. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2684-92. doi:10.1056/NEJMoa066584
- Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral H, Jick SS. Antidepressant use during early pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy.* 2013;33(7):693-700. doi:10.1002/phar.1211
- Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ.* 2009;339:b3569. doi:10.1136/bmj.b3569
- Mulder EJ, Ververs FF, de Heus R, Visser GH. Selective serotonin reuptake inhibitors affect neurobehavioral development in the human fetus. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(10):1961-71. doi:10.1038/npp.2011.67
- Handal M, Skurtveit S, Furu K, Hernandez-Diaz S, Skovlund E, Nystad W, et al. Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study. *BJOG.* 2016;123(12):1908-17. doi:10.1111/1471-0528.13582
- Oberlander TF. Fetal serotonin signaling: setting pathways for early childhood development and behavior. *J Adolesc Health.* 2012;51(2 Suppl):S9-16. doi:10.1016/j.jadohealth.2012.04.009
- Spowles JL, Hufgard JR, Gutierrez A, Bailey RA, Jablonski SA, Williams MT, et al. Prenatal exposure to the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram alters spatial learning and memory, anxiety, depression, and startle in Sprague-Dawley rats. *Int J Dev Neurosci.* 2016;54:39-52. doi:10.1016/j.ijdevneu.2016.08.007
- Coleman FH, Christensen HD, Gonzalez CL, Rayburn WF. Behavioral changes in developing mice after prenatal exposure to paroxetine (Paxil). *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5):1166-71. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70102-X
- Christensen HD, Rayburn WF, Gonzalez CL. Chronic prenatal exposure to paroxetine (Paxil) and cognitive development of mice offspring. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22(5):733-9. doi: 10.1016/S0892-0362(00)00099-4
- Olivier JD, Valles A, van Heesch F, Afrasiab-Middelmann A, Roelofs JJ, Jonkers M, et al. Fluoxetine administration to pregnant rats increases anxiety-related behavior in the offspring. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;217(3):419-32. PMID: 21487650

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
Zaimoglu A, Akyuz B, Bilge SS. Effect of Prenatal Citalopram Exposure on Motor and Cognitive Functions of Rats. *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):213-219. doi:10.30565/medalanya.556757

## Prognostic effect of serum sodium, glucose, creatinine in patients with acute pulmonary thromboembolism

Akut pulmoner tromboembolide serum sodyum, kreatinin ve glukoz değerlerinin prognoza etkisi

Aliye Gamze Calis<sup>1\*</sup>, Aliye Candan Ogus<sup>2</sup>

1.Alanya Alaaddin Keykubat University, Education and Research Hospital, Chest Diseases Clinic, Alanya, Turkey.

2.Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Antalya, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** Pulmonary thromboembolism is a disease with high mortality and morbidity. In this study, the impacts of serum sodium, glucose and creatinine levels on prognosis were investigated.

**Patients and Methods:** The data of the patients with PTE who received treatment between January 2010 and December 2012 were analyzed retrospectively. Routine laboratory values, arterial blood gas and transthoracic echocardiography results at the time of admission and 30-day mortality rates were recorded.

**Results:** The mean serum sodium level and eGFR in the group with high mortality were significantly lower compared to the other group, while the serum glucose level was higher. When the compatibility of these markers with PESI was examined, it was found that serum sodium level and eGFR were lower and serum glucose level was higher in PESI class V compared to the other classes, and this difference was statistically significant.

**Conclusion:** In this study, it was found that serum sodium, glucose and eGFR levels, which have the advantage of availability in every center, were compatible with RVD, troponin and PESI parameters that were previously proven prognostic factors in determining the mortality risk in acute PTE.

Key words: Acute pulmonary thromboembolism, hyponatremia, hyperglycemia, creatinine clearance.

### ÖZ

**Amaç:** Pulmoner tromboemboli, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu çalışmada serum sodyum, glukoz ve kreatinin değerlerinin prognoz üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

**Hastalar ve Yöntemler:** Ocak 2010 ile Aralık 2012 tarihleri arasında PTE tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Başvuru anındaki rutin laboratuvar değerleri, arteriyel kan gazı ve transtorasik ekokardiyografi sonuçları ile 30 günlük mortalite oranları kaydedildi.

**Bulgular:** Her iki grup karşılaştırıldığında mortalitesi yüksek olan grubun ortalama serum sodyum düzeyi ve eGFR, diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşükken, serum glukoz düzeyi daha yüksek saptandı. Bu belirteçlerin PESI ile uyumluluğu incelendiğinde ise PESI sınıf V'de diğer sınıflara göre serum sodyum düzeyinin ve eGFR'nin daha düşük, serum glukoz düzeyinin daha yüksek olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda, her merkezde kolaylıkla uygulanabilme avantajına sahip parametreler olan serum sodyum, glukoz ve eGFR düzeylerinin, akut PTE'de mortalite riskini belirlemede, daha önce etkinliği kanıtlanmış prognostik faktörler olan RVD, troponin ve PESI parametreleri ile uyumluluk gösterdikleri saptandı.

Anahtar kelimeler: Akut pulmoner tromboemboli, hiponatremi, hiperglisemi, kreatinin klirensi.

Received Date: 26.04.2019 Accepted Date: 22.06.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Author: Aliye Gamze Calis, Alanya Alaaddin Keykubat University, Education and Research Hospital, Chest Diseases Clinic, Alanya, Turkey. +905066722039, aliye\_gamze8@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1629-7852

## INTRODUCTION

**P**ulmonary thromboembolism (PTE) is frequently caused by the obstruction of the pulmonary artery or its branches with the fragments plucked from the thrombus located in the deep leg veins. Tumor cells, fat particles and amniotic fluid in addition to thrombus, can also rarely cause PTE [1]. Its incidence varies between 0.1 and 0.3%, and it has high mortality and morbidity. Mortality is reported as 25-30% in untreated cases and 2-8% in those who receive treatment [2,3]. Today, some clinical parameters such as elevated troponin-T levels, echocardiography, right ventricular dilatation (RVD) and shock or hypotension are used to predict mortality in PTE patients [1]. Among these, assessment of RVD requires echocardiography equipment with a clinician specialized in the field, and troponin levels cannot be studied in every laboratory. These difficulties necessitate new markers which are simpler, faster, inexpensive and easily accessible. In some recent studies, increased serum glucose, hyponatremia and renal dysfunction are thought to have an effect on prognosis in some cardiopulmonary diseases [4,5,6].

The aim of this study was to evaluate the correlation between the pulmonary embolism severity index (PESI) and initial serum sodium, glucose and creatinine levels, used alone and in combination, in the patients who had PTE diagnosis only and received treatment as well as their impact on the prognosis.

## PATIENTS AND METHODS

The study was carried out at the Akdeniz University Faculty of Medicine Chest Diseases Clinic. The medical data of the patients who were hospitalized with the diagnosis of PTE between January 2010 and December 2012 were analyzed retrospectively. Patients with a high probability of PTE according to ventilation-perfusion (V/Q) scintigraphy and patients diagnosed with acute PTE by CT scan angiography were included in the study. Patients with a low probability according to V/Q scintigraphy and those with suboptimal CT angiography were not included in the study. In addition, patients with comorbidities such as chronic renal failure, acute coronary artery disease, and diabetes mellitus were excluded from the study.

Demographic characteristics, vital signs, state of consciousness, routine laboratory values at the time of admission, arterial blood gas and transthoracic echocardiography results along with 30-day mortality rates were recorded.

According to the results of echocardiography, right ventricular dysfunction was interpreted to be positive in the presence of at least one of the following findings:

1. Right ventricular dilatation (right ventricular end-diastolic diameter  $\geq 30$  mm or end-diastolic diameter ratio of RV/LV  $\geq 1$ )
2. Paradoxical septal motion (PSM)
3. Right ventricular hypokinesis
4. Tricuspid regurgitation (jet velocity  $\geq 2.5$  m/min)
5. Pulmonary artery pressure (PAP)  $> 30$  mmHg

The patients were divided into three groups according to the right ventricular dysfunction seen in the echocardiography as massive, submassive and non-massive PTE according to their hemodynamic stability. In massive PTE, pulmonary arterial obstruction is 60-75%. In submassive embolism, this rate is less than 60%. In non-massive emboli, small distal vessels are obstructed.

PESI [7] variables (Table 1. Pulmonary embolism severity index variables) were used for each patient to determine the patients with high 30-days short-term mortality risk in acute PTE and who needed hospitalization (Class 1: Point  $< 65$ ; Class 2: Point 65-85; Class 3: Point 86-10; Class 4: Point 106-125; Class 5: Point  $> 125$  ).

Table 1. Pulmonary embolism severity index variables

Variable	Point
Age	1 point - for any ages
Male gender	10
Cancer	30
Heart failure	10
Chronic obstructive pulmonary disease	10
Pulse $> 110$ /min	20
Systolic Blood Pressure $< 100$ mmHg	30
Number of breaths $\geq 30$ /min	20
Body temperature $< 36^{\circ}\text{C}$	20
Disorientation, stupor, lethargy, coma	60
Oxygen saturation $< \%90$	20

Glomerular filtration rates (eGFR) were calculated using the MDRD formula using the serum creatinine levels at the time of admission. According to this formula;

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993\text{Age} \times 1.018 [\text{if female}] \times 1.159 [\text{if black}]$$

Ethical Approval: This study was approved by Akdeniz University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.

Statistic: Data were analyzed by using SPSS package program. Mann Whitney U test was used for double comparisons, Fischer analysis test was performed for categorical comparisons and Pearson correlation analysis was used to determine the link between parameters. Chi-square test was used to calculate the difference between the two groups and Student's t-test was used to evaluate the different parameters. The p value <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

Medical data of 145 patients with PTE who received treatment were analyzed. Eleven patients with diabetes mellitus, 4 patients with coronary artery disease and 17 patients with chronic renal failure were excluded. A total of 112 patients were included in the study because medical records of one patient could not be obtained. Of these patients, 59 (52.7%) were women and 53 (47.3%) were men, and the mean age was 60.8±1.6 years. Demographic data of the patients are shown in Table 2.

In our study, there was no significant difference between the prognoses in male and female cases (p: 0.755). Mortality was not observed in 86(76.8%) patients (Group I) during the first 30 days, whereas it was seen in 26(23.2%) patients (Group II).

Age, sex, heart rate, systolic blood pressure, respiratory rate, body temperature, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, alveolo-arterial O<sub>2</sub> gradient (AaDO<sub>2</sub>), D-dimer, troponin, glucose, sodium and eGFR variables between the two groups are compared. In group I PaO<sub>2</sub>, sodium and eGFR, in group II respiratory rate, heart rate, troponin, glucose were significantly higher. There was a significant difference in terms of high-sensitivity troponin at the time of

admission, but no difference was found in D-dimer levels. In addition, 58 (51.8%) of the patients with PTE had RVD. The mortality rate in the first 30 days was 3.8% in cases without RVD while it was 38.4% in cases with RVD.

Table 2. Demographic characteristics of patients

Gender	
Female	59 (%52,7)
Male	53 (%47,3)
Age (mean)	60,8 ± 1,6 (years)
Pulse (mean)	87,23 (±1,75) (/min)
Number of breaths (mean)	23,22 (±0,45) (/min)
Systolic Blood Pressure (mean)	119,78 (±1,70) (mmHg)
PESI	
I	27 (24,1%)
II	28 (25%)
III	22 (19,6%)
IV	22 (19,6%)
V	13 (11,6%)
Diagnosis Method	
V/Q	36 (32,1%)
CTPA	76 (67,9%)
Service	
Intensive Care Service	21 (18,8%)
Clinic Service	91 (81,3%)

Of the 112 patients included in the study, 20 had massive, 38 had submassive and 54 had non-massive PTE. When the patients with massive and non-massive patients were compared, the mortality rate was found to be significantly higher in the massive group (p<0.001); when the submassive and non-massive embolism cases were compared, mortality rate was significantly higher in the submassive group (p <0.001). There was no significant difference between the submassive and the massive group (p: 0.059). Thrombolytic therapy was given to 16 of 20 patients with massive PTE, and thrombolytic therapy was not given to the other 4 patients due to presence of contraindication for thrombolytic therapy. There was no statistically significant difference in mortality between patients with and without thrombolytic therapy (p: 0.649).

PTE severity index was calculated for each patient. The mortality rates in PESI II-III-IV were similar when the relation between PTE severity index groups and mortality rates were examined. The mortality rate was significantly lower when

PESI I was compared with the other classes ( $p < 0.001$ ). However, it was significantly higher in PESI V cases compared to the other groups ( $p < 0.001$ ).

The mean sodium levels of patients at the time of admission are evaluated. A statistically significant relationship was found between the mortality rate and the serum sodium level below 135 mol/l ( $p:0.001$ ). (In group I 29.1% of patients and in group II 70.9% of patients).

The mean eGFR of 112 patients who were included in the study was calculated as 87.59 mL/min, while the mean eGFR was 45.5 mL/min in the patients who died and 100.3 mL/min in the other patients. The prognoses of 2 groups with eGFR  $<60$  ml/min and  $\geq 60$  ml/min were compared. Mortality in patients with eGFR  $<60$  ml/min was 41.67 times higher compared to the other group ( $p < 0.001$ ).

The serum glucose levels of the patients at the time of admission were found to be above 140 mg/dl in the group with mortality, which was significantly higher than the group without mortality ( $p < 0.001$ ).

When the two groups were compared, the mean serum sodium level and eGFR of the group with high mortality were significantly lower and the serum glucose level was higher than the other group.

## DISCUSSION

Pulmonary thromboembolism is a disease with high mortality and morbidity. Some clinical parameters such as elevated serum troponin-T and RVD in echocardiography are used to predict mortality in patients with PTE [1]. In our study, troponin positivity and RVD were found to be significant in the diagnosis and monitoring the prognosis of PTE ( $p < 0.001$ ). However, there is a need for new indicators that can predict the prognosis of PTE and which can be an alternative to these indicators that require technical infrastructure and specialist. Therefore, it is claimed that these parameters can be used in some studies investigating the effects of renal dysfunction along with changes in serum glucose and sodium levels on prognosis in cardiopulmonary diseases. In our study, we investigated the effects of these parameters on the prognosis both alone and in combination. In this study, du-

ring the first 30 days, when the mortality rate was compared with the other group; the mean serum sodium level and eGFR were significantly lower and the serum glucose level was significantly higher in the patients who died. When PESI compatibility with these parameters was examined, it was concluded that the serum sodium level and eGFR were lower and the serum glucose level was higher in PESI class V compared to the other PESI classes, and this difference was statistically significant.

The hyponatremia develops in severe PTE cases. Furthermore, BNP (Brain natriuretic peptide) and natriuretic peptide levels increase [8]. In our study, hyponatremia was present in 27.6% of 112 patients with acute PTE and the mortality rate during first 30 days was significantly higher in these cases than the patients with normal serum sodium levels ( $p:0.001$ ). The serum sodium level at the time of admission was below 135 mmol/L and the risk of death was increased 48 times ( $p:0.001$ ). Similarly, in another study, 30-day mortality rates in PTE cases were reported to be 28.5% in patients with serum sodium level below 130 mmol/L and 8% in patients with a normal sodium level ( $p < 0.001$ ). Hyponatremia has also been shown to be a poor prognostic factor in patients with acute and chronic cardiopulmonary disease such as left heart failure, acute myocardial infarction, pulmonary arterial hypertension, and pneumonia [5].

In studies investigating the usability of renal dysfunction for prognosis in patients with acute PTE, it has been emphasized that, hemodynamics of coronary and pulmonary circulation, as well as other organs such as kidney, are also affected due to PTE, and this increases mortality. In a study, it was shown that in patients with acute PTE, mortality was increased significantly in cases with a plasma creatinine level above 2 mg/dl during the first 7 days [9]. Similarly, in another study, mortality in the first 30 days was significantly increased in patients with eGFR  $<60$  ml/min [6]. In our study, the mortality rate in the first 30 days was significantly higher in acute PTE patients with eGFR  $<60$  ml/min. Based on these data, the mortality rate is approximately 6 times higher if acute renal damage arises along with the development of PTE in acute PTE patients who had no previously diagnosed renal failure.



It is known that the increase in serum glucose level and hyperinsulinemia enhance the procoagulant effect and reduce the fibrinolytic activity and there is a significant relationship between high serum glucose level and 30-day mortality due to PTE in the cases who had no diagnosis of diabetes. In addition, a significant relationship between the elevation in serum glucose level and the severity of the disease has been reported [10]. Increased hepatic gluconeogenesis and insulin resistance due to elevated stress hormones such as catecholamine, cortisol and growth hormone are indicated in severe PTE. The mortality rate in the first 30 days was 9.6% in a study involving 13621 cases with PTE. This rate is 5.6% in patients with a serum glucose level below 110 mg/dl, 8.4% in those with 110-140 mg/dl and 12% in cases with a serum glucose level above 140 mg/dl [5]. Similarly, the mortality rate in the first 30 days was 6.5% in patients with serum glucose levels below 110 mg/dl and 10.3% in those with serum glucose levels between 110 and 140 mg/dl.

The mean serum sodium level and eGFR in the group with high mortality were significantly lower and the serum glucose level was higher compared to the other group. When the compatibility of these markers with PESI was studied, it was found that serum sodium level and eGFR were lower and serum glucose level was higher in PESI class V compared to other classes, and this difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ). (Figure 1. Serum sodium and glucose correlation with PESI).

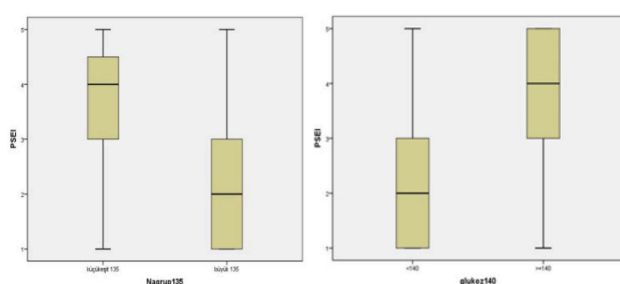


Figure 1. Serum sodium and glucose correlation with PESI.

In our study, when the three parameters, serum sodium level  $< 135$  mmol/L, glucose  $> 140$  mg/dl and eGFR  $< 60$  ml/min, were found in a patient, the sensitivity for the first 30-day mortality was 42.3% and the specificity was 100%. When we examined the impact of hyponatremia, low eGFR

and hyperglycemia on the prognosis separately, the highest sensitivity was detected in serum sodium level and the highest specificity was found in eGFR. (Table 3. Results of ROc analysis for parameters). In 11 of 112 patients (9.8%) in our study, three markers coexisted, and the mortality rate in these patients during the first 30 days was 100% ( $p < 0.001$ ). However, since the probability of coexistence of three markers is unlikely, it should be kept in mind that sensitivity in predicting mortality is 100% if this coexistence is present even though this is not a required condition for prognostic evaluation in acute PTE.

Table 3. Results of ROc analysis for parameters

	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Sodium	%84.6	%89.5	%71	%95.1
eGFR	%80.8	%90.7	%72.4	%94
Glucose	%73.1	%84.9	%59.4	%91.3
Together	%42.3	%100	%100	%85.1

When the prognostic values of these three markers were compared, the area under the curve was measured and cut off value was considered as  $AUC > 0.8$  (areas under the receiver operating characteristic curves), serum sodium level was ascertained as having the best prognostic value. When we examined the impact of each marker as an independent variable on prognosis by logistic regression analysis, eGFR and serum sodium level were found to be independent risk factors for prognosis (Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for parameters).

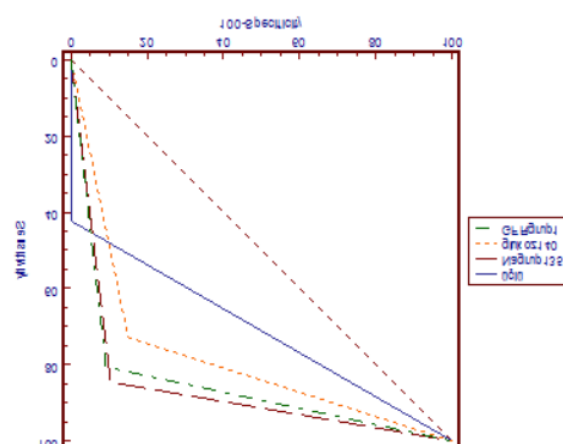


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for parameters

**Conclusion:** RVD, troponin level and PESI are used in the prognostic evaluation of acute PTE cases. The necessity of and specialized physician and a special device for evaluation of right ventricle, unavailability of troponin test in every center, requirement of many parameters for PESI score hinder the accessibility of these markers in daily practice. In our study, we found that serum sodium, glucose and eGFR levels, which have the advantage of being easily applied in every center, were compatible with RVD, troponin and PESI parameters, all previously proven prognostic factors in determining the mortality risk in acute PTE. We believe that serum sodium, serum glucose and eGFR levels may be used separately or in combination in the determination of acute PTE prognosis in a group of patients with no specific comorbidity, such as diabetes mellitus and chronic kidney disease. Among these parameters, we recommend the serum sodium level as the best marker for diagnostic performance. Planning further comprehensive studies on this issue will enhance the sensitivity of our results.

**Funding sources:** The authors declared no financial support for this study.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest relevant for this article.

#### REFERENCES

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315. PMID: 18757870
2. Söhne M, Wolde M, Büller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(6):558-62. PMID: 15502498
3. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2004;93(2):263-4. PMID: 14715366
4. Scherz N, Aujesky D, Mean M. Elevated admission glucose and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Diabetes Care*. 2012;35(1):25-31. PMID: 22074725
5. Scherz N, Labarere J, Mean M, Ibrahim SA, Fine MJ, Aujesky D. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(9):1178-83. PMID: 20595225
6. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Pacho S, Dzikowska-Diduch O, Dul P et al. Rapid improvement of renal function in patients with acute pulmonary embolism indicates favorable short term prognosis. *Thromb Res*. 2012;130(3):37-42. PMID: 22705059
7. McCabe A, Hassan T, Doyle M, McCann B. Identification of patients with low-risk pulmonary embolism suitable for outpatient treatment using the pulmonary embolism severity index (PESI). *Ir J Med Sci*. 2013;182(2):291-5. PMID: 23188547
8. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiol J*. 2008;15(1):17-20. PMID: 18651380
9. Conget F, Otero R, Jimenez D, Marti D, Escobar C, Rodriguez C et al. Short-term clinical outcome after acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100(5):937-42. PMID: 18989541
10. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373(9677): 1798-807. PMID: 19465235

#### How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Calis AG, Ogus AC. Prognostic effect of serum sodium, glucose, creatinine in patients with acute pulmonary thromboembolism. *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):220-225. doi:10.30565/medalanya.558123

## Clavicle Hook Plate Technique and Functional Results in the Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation

### Akromiyoklaviküler Eklem Çıkığı Tedavisinde Klavikula Hook Plak Tekniği ve Fonksiyonel Sonuçları

İbrahim Etlı<sup>1\*</sup>, Ömer Faruk Kılıçaslan<sup>2</sup>

1.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniği Antalya, Türkiye

2.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniği Antalya, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the functional results of patients with acromioclavicular joint (ACJ) dislocation and who were treated surgically with Hook plate (HP).

**Patients and Methods:**Patients with ACE dislocation between the years of 2016-2018 and treated surgically with clavicle KP technique were included in the study. Of the 19 patients, 17 were male and 2 were female. 13 patients had Rockwood Type IV joint dislocation and 6 patients had Rockwood Type V joint dislocation. Functional results were evaluated with modified Constant-Murley shoulder score and standard test protocol. Descriptive statistics were used for data analysis.

**Results:** The plate was removed at 10 months after the operation due to severe pain and limitation of movement in 1 patient. Two of the patients had plate dislocation. Other patients had no complaints. Degenerative changes were detected in direct radiography in 2 patients. The mean Modified Constant-Murley Shoulder Score of the patients was 65 (min: 26, max: 84). The mean pain score of the patients was 7. Ten (53%) patients had moderate and severe pain. Four of the patients had pain at the severity of 8, 4 of the patients had pain at the severity of 10, and 2 of the patients had pain at the severity of 12. The mean daily life activity score of the patients was 12 (min: 6-max: 20). The flexion and abduction score of the patients were lower than the external rotation and internal rotation. The mean total motion score of the patients was calculated as 27 (min: 8-max: 36).

**Conclusion:** The HP method in the treatment of ACJ dislocation is early movement and load can be given, surgery is short and easy to apply as a method. However, it causes moderate and severe pain. This may affect functional results.

Keywords, Acromioclavicular joint; dislocation; hook plate, modified Constant-Murley shoulder score.

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, akromiyoklaviküler eklem (AKE) çıkığı olan ve Kanca plak (HP) ile cerrahi olarak tedavi edilen hastaların fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya 2016-2018 yılları arasında AKE çıkığı olan ve cerrahi olarak klavikula KP tekniği ile tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı. 19 hastadan 17'si erkek ve 2'si kadındı. Hastaların 13'ünde Rockwood Tip IV, 6'sında Rockwood Tip V eklem çıkığı vardı. Fonksiyonel sonuçlar Modifiye Constant-Murley omuz skoru ve standart test protokolü ile değerlendirildi. Veri analizinde, tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların 1'inde şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığı nedeni ile ameliyat sonrası 10. ayda plak çıkartıldı. Hastaların 2'sinde plak çıkığı oluştu. Diğer hastalarda herhangi bir şikayet olmadı. Hastaların 2'sinde radyografide dejeneratif değişiklikler saptandı. Hastaların ortalama Modifiye Constant-Murley Omuz Skoru 65 (min: 26, max:84) bulundu. Ağrı skoru ortalaması 7 idi. Olguların 4'ünde 8 şiddetinde, 4'ünde 10 şiddetinde, 2'sinde 12 şiddetinde olmak üzere toplam 10 (%53) hastada orta ve üzeri şiddette ağrı vardı. Hastaların günlük yaşam aktivite puan toplamı ortalama 12 (min:6-max:20) idi. Hastaların fleksiyon ve abduksiyon puanı eksternal rotasyon ve internal rotasyon hareketine göre daha düşük idi. Hastaların toplam hareket puanı ise 27 (min:8-max:36) bulundu.

**Sonuç:** AKE çıkığı cerrahi tedavisinde KP yöntemi;erken hareket ve yük verilebilen, cerrahi süresi kısa olan ve uygulanması kolay olan bir yöntemdir. Bununla birlikte orta ve şiddetli düzeyde ağrıya neden olmaktadır. Bu durum fonksiyonel sonuçları etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler, akromiyoklaviküler eklem; çıkık; kanca plak, modifiye Constant-Murley omuz skoru.

Received Date:24.05.2019; Accepted Date:18.06.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Authors: İbrahim Etlı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniği, Antalya, Türkiye. Tel: 05335624553 mail: ietli@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-0469-2062

## INTRODUCTION

The acromioclavicular joint (ACJ) is a diarthrodial joint between the clavicle and the acromion, and is statically supplemented with acromioclavicular (AC), coracoclavicular (CC) and coracacromial ligaments, and dynamically supplemented with the deltoid and trapezius muscles. A rapid degeneration occurs with increasing age in ACJ and loses its functionality after the fourth decade. Acromioclavicular dislocations constitute 12% of all dislocations around the shoulder joint. ACJ injuries typically occur as a result of falls during sports activities when the arm is adducted. It occurs in young and active individuals, especially when cycling or playing ball [1-3].

In ACJ injuries, Rockwood classification is the most common. Type I, II, III are more frequent; Type IV, V and VI are more rare. In Type I, AC or CC ligaments are intact. In Type II, the AC ligament is ruptured and the CC ligament is intact. In Type III, IV, V and VI both AC and CC ligaments were ruptured. Type I and type II are treated nonoperatively. Surgical treatment is recommended for type IV, type V and type VI. Discussions continue for Type III [4-6].

The hook plate (HP) is a metal device that keeps the AC joint in a reduced position by hooking its tip under the acromion and fixing it to the clavicle with screws. Can be used alone or in combination with other ligament repair methods. The advantage of this technique is that it provides a strong and stable structure. Successful results with this technique have been reported. However, the disadvantages of the plate are the compression of the subacromial space, rotator cuff lesions and even the acromial stress fracture of the hook [1,2,4].

The aim of this study was to evaluate the functional results of patients with acromioclavicular joint (ACJ) dislocation and who were treated surgically with Hook plate (HP) with a modified Constant-Murley shoulder score.

## PATIENTS AND METHODS

This retrospective study was started after the approval of the ethics committee. Patients who had ACJ dislocation and who were treated with clavicle HP technique between May 1, 2016 and April

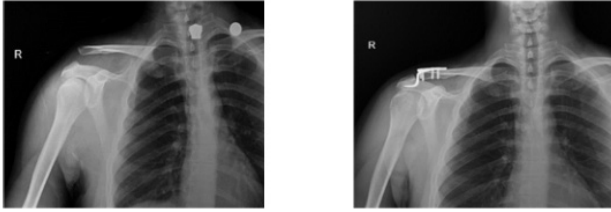
30, 2018 were included in the study. Of the 19 patients included in the study, 17 were male and 2 were female. 13 patients had Rockwood Type IV and 6 patients had Rockwood Type V joint dislocation. The mean age of the patients was  $47 \pm 14$  years. The mean follow-up period was  $20 \pm 8$  months. Patients who had ACJ dislocation and who were treated with clavicle HP technique between May 1, 2016 and April 30, 2018 were included in the study. Functional results were evaluated using the modified Constant-Murley shoulder score and standard test protocol. A standard working form was created for the study. Patient information, ACJ dislocation type according to Rockwood classification, hospital stay after surgery, patient follow-up time, Modified Constant-Murley (MCM) shoulder score were recorded. Descriptive statistics were presented in the data analysis.

## RESULTS

The mean follow-up period was  $20 \pm 8$  months. The plate was removed at 10 months after the operation due to severe pain and limitation of movement in 1 patient. 2 of the patients had plaque dislocation. Other patients had no complaints (Figure 1). Degenerative changes were detected on X-ray of 2 patients. The mean Modified Constant-Murley Shoulder Score of the patients was 65 (min: 26, max: 84). The MCM shoulder score of the patients is shown in Table 1.

Table 1. Modified Constant-Murley Shoulder Score

Modified Constant-Murley Shoulder Score	Mean (min-max)
A. Pain (0-15 Points)	7 (3-12)
B. Daily life activities (0-20 points)	
1. Does your shoulder wake you up from sleep?	1
2. Does your shoulder allow daily activity?	2
3. Does your shoulder allow entertainment activity?	3
4. Which level do you use your hand comfortably?	6
Total	12 (6-20)
C. Movement (0-40 points)	
5. Flexion	6
6. Abduction	6
7. External rotation	8
8. Internal rotation	7
Total	27 (8-36)
D. Strength (0-25 points)	19 (0-24)
A+B+C+D total (0-100 points)	65 (26-84)



A 39-year-old male patient with a right acromioclavicular joint dislocation after the fall was calculated as the Constant-Murley Shoulder Score of 61 after the surgical treatment with the hook plate.

Figure 1.

The mean pain score of the patients was 7 and 10 patients (53%) had moderate and severe pain. Four of the patients had pain at the severity of 8, 4 of the patients had pain at the severity of 10, and 2 of the patients had pain at the severity of 12. Only 3 (16%) of the patients said no to the question of whether your shoulder is waking you up from sleep. The mean daily life activity score of the patients was 12 (min: 6-max: 20). The flexion and abduction score of the patients were lower than the external rotation and internal rotation. The mean total motion score of the patients was calculated as 27 (min: 8-max: 36).

## DISCUSSION

More than one hundred surgical techniques have been reported in AC joint injuries. However, there are few reports on which methods they achieve the best results. Techniques generally include anatomical reduction; CC ligament reconstruction; and anatomic reconstruction. Techniques that reduce equipment in the AC joint, such as HP, are frequently applied. However, significant changes in joint mechanics result in worsening of short and long-term results [2].

HP applications are increasing in recent years. Leaving HP in place longer than other implants allows sufficient time for joint capsule and ligament healing. In addition, HP's fixation in both vertical and horizontal plan allows physiological movements of the clavicle and consequently decreases complications such as arthritis and stiffness in the joint [4]. The overall complication rate in HP fixation was 11% and the infection rate was reported as 5% [7,8]. Prolonged storage of the plate may cause acromial osteolysis or fracture, which means that a second operation is required to remove the plate. Complications after HP fixa-

tion are caused by the hook contacting the lower surface of the acromion. Pain and discomfort may occur due to this condition. Therefore, HP can be removed again after 3-4 months [1]. Because of these advantages and disadvantages, clinical outcomes related to HP use are variable [2]. In a study examining the HP method in ACJ injuries as a conventional surgical treatment option against arthroscopic double button technique, no clinical difference was found between the two methods.

However, the double-button method among patients had a higher degree of acceptance and tended to better results.[9] In a meta-analysis comparing the Loop suspensory fixation (LSF) method with the HP method, HP's constant score was 90.35, while it was calculated as 92.48 in the LSF. Again in this study, the chance of complication in LSF group was found to be significantly higher than the HP group [10]. In a prospective study comparing arthroscopic tight rope (TR) fixation with HP fixation, patient satisfaction rate was high in both treatment modalities; returning to work was faster in the TR group, but after a year, both groups returned to their pre-morbid conditions. Again in this study, HP group had postoperative pain and worse functions, and TR group developed more complicated complications including deep infection, recurrent deformity and fracture [5]. These results suggest that the development of complications in arthroscopic or open surgical procedures is similar in terms of functional results. In a multicenter, randomized clinical study conducted by the Orthopedic Trauma Society, patients who were not operated and operated with HP were compared. In this study, MCM shoulder score and disability status after 3 months were better in the group which was not operated and radiographic reduction was better in the operated group. Again, in this study, reoperation and complication rate were found to be higher in the operation group. In this study, there is no clear evidence that operative treatment with HP improves short-term outcomes in all AC joint dislocations [11].

In a study examining the Clavicle HP Technique and Functional Results in the Treatment of ACJ Dislocation, One patient was treated postoperatively at 5 months due to infection and in one patient, the plate was removed in the 3rd postoperative month due to movement restriction, and in one

case, the plate was removed at the 13th month of the operation due to the fracture of the hook part of the plate. Degenerative changes were observed in four patients and the constant score was 92 [4]. In another study, the overall complication rate was 10.6%. After HP removal, 7 patients had redislocation, 6 patients had superficial soft tissue infection and 1 patient had acromion fracture [7].

The plate was removed at 10 months after the operation due to severe pain and limitation of movement in 1 patient. 2 of the patients had spontaneous plate dislocation. Complications were similar to other studies. In our study, the mean MCM shoulder score of the patients was 65 (26-84). Our scores were lower than the other studies. When we analyzed the MCM shoulder scores in detail, the patients' mean pain score was 7. 10 patients (53%) had moderate and severe pain. 4 of the patients had pain at the severity of 8, 4 of the patients had pain at the severity of 10, and 2 of the patients had pain at the severity of 12. Only 3 (16%) of the patients said no to the question of whether your shoulder is waking you up from sleep. These results are important because of the high severity of pain. Pain affects the movements may have led to decrease in other scores. As a matter of fact, the average daily activity score of the patients was 12. The flexion and abduction score of the patients were lower than the external rotation and internal rotation. The mean total score of the patients was 27. In other studies, the Constant score was not examined in detail. Therefore, our study is different from other studies.

**Limitations:** The retrospective design of our study and the small number of cases may be considered as limitations. However, it may contribute to national data and/or the systematic reviews and meta-analyses [12] which will be done together with other studies originating from our country.

**Conclusion:** The HP method in the treatment of ACJ dislocation is early movement and load can be given, surgery is short and easy to apply is a method. However, it causes moderate and severe pain. This may affect functional results. Therefore, larger studies are needed to investigate the functional results of the HP method. Although our study is single-centered and the number of cases is small, we believe that it will shed light on future

studies.

**Funding sources:** The authors received no financial support.

**Conflict of interest:** The authors have nothing to disclose and there are no conflicts of interests.

#### REFERENCES

1. van Bergen CJA, van Bommel AF, Alta TDW, van Noort A. New insights in the treatment of acromioclavicular separation. *World J Orthop.* 2017;8(12):861-73. PMID: 29312844
2. North AS, Wilkinson T. Surgical reconstruction of the acromioclavicular joint: Can we identify the optimal approach? *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2018;13(2):69-74. PMID: 29978445
3. Özden R, Uruç V, Duman İG, Doğramacı Y, Kalacı A, Kömürçü E. Endobutton technique for the treatment of acute acromioclavicular joint dislocations. *Dicle Medical Journal* 2014;41(2):268-271. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0414
4. Baran MA, Dinçel YM, Beytemür O, Çağlar S, Adanır O, Alagöz E. Clavicle Hook Plate Technique and Its Functional Results in the Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation. *Kafkas J Med Sci* 2015; 5(1):13–17. doi: 10.5505/kjms.2015.02418
5. Athar MS, Ashwood N, Arealis G, Hamlet M, Salt E. Acromioclavicular joint disruptions: A comparison of two surgical approaches 'hook' and 'rope'. *J Orthop Surg.* 2018;26(1):2309499 017749984. PMID: 29353523
6. Esenyel CZ, Öztürk K, Bülbül M, Ayanoğlu S, Ceylan HH, Öztürk K, Bülbül M, Ayanoğlu S. Akromiyoklaviküler eklem çıkıklarında korakoklaviküler bağ tamiri ve vida ile tespit. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2010;44(3):194-198. PMID: 21088459
7. Kienast B, Thietje R, Queitsch C, Gille J, Schulz AP, Meiners J. Mid-term results after operative treatment of rockwood grade III-V acromioclavicular joint dislocations with an AC-hook-plate. *Eur J Med Res* 2011;16: 52-56. PMID: 21463981
8. Modi CS, Beazley J, Zywiell MG, Lawrence TM, Veillette CJ. Controversies relating to the management of acromioclavicular joint dislocations. *Bone Joint J* 2013; 95-B: 1595-1602. PMID: 24293587
9. Jensen G, Ellwein A, Voigt C, Katthagen JC, Lill H. Injuries of the acromioclavicular joint: Hook plate versus arthroscopy. *Unfallchirurg.* 2015;118(12):1041-53. PMID: 26601846
10. Arirachakaran A, Boonard M, Piyapittayanun P, Kanchanatawan W, Chaijenkij K, Prommahachai A, Kongtharvonskul J. Post-operative outcomes and complications of suspensory loop fixation device versus hook plate in acute unstable acromioclavicular joint dislocation: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Traumatol* 2017;18:293-304. PMID: 28236179
11. Canadian Orthopaedic Trauma Society. Multicenter Randomized Clinical Trial of Nonoperative Versus Operative Treatment of Acute Acromio-Clavicular Joint Dislocation. *J Orthop Trauma* 2015; 29: 479-487. PMID: 26489055
12. Aslan A. Systematic Reviews and Meta-Analyses *Acta Med. Alanya* 2018;2(2):62-63. [Turkish] DOI: 10.30565/medalany.439541

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Etli İ, Kılıçaslan ÖF. Clavicle Hook Plate Technique and Functional Results in the Treatment of Acromioclavicular Joint Dislocation. Acta Med. Alanya 2019;3(3):226-230. doi:10.30565/medalanya.569893

## Is thiol/disulphide homeostasis reliable as an additional serum marker to PSA in the diagnosis of prostate cancer?

Prostat kanseri tanısında thiol/disülfid dengesi PSA'ya ek bir serum belirteç olarak güvenilir midir?

Ramazan Topaktaş<sup>1\*</sup>, Ahmet Ürkmez<sup>1</sup>, Musab Ali Kutluhan<sup>2</sup>, Ali Akkoç<sup>3</sup>, Emrah Özsoy<sup>1</sup>, Özcan Erel<sup>4</sup>

1.Haydarpaşa Numune Research and Training Hospital, Department of Urology, Istanbul, Turkey

2.Fatih Sultan Mehmet Research and Training Hospital, Department of Urology, Istanbul, Turkey

3.Department of Urology, Faculty of Medicine, Alanya Alaaddin Keykubat University, Alanya, Turkey

4.Yıldırım Beyazıt University School of Medicine, Department of Clinical Biochemistry, Ankara, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to investigate thiol/disulphide homeostasis as an additional serum marker to prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis of prostate cancer.

**Patients and Methods:** Prospective study was conducted among 174 patients with PSA levels of 2.5–20 ng/mL without suspicion of malignancy in rectal examination and who underwent prostate needle biopsy. A total of 75 patients were included in our study after exclusion criteria. Serum PSA, thiol, and disulphide levels of the patients were recorded prior to biopsy. In this study, 25 patients with pathology results indicating prostate cancer, 25 randomly selected patients with pathology results indicating chronic prostatitis, and 25 randomly selected patients with pathology results indicating benign prostate hyperplasia (BPH) were included.

**Results:** Total and native thiol levels were higher in prostate cancer group than in BPH and chronic prostatitis groups; however, no statistically significant difference was observed ( $p > 0.05$ ). When prostate cancer sub-groups were investigated, total and native thiol levels were noted to be higher in patients with a Gleason score of 7, 8, and 9 than in those with a Gleason score of 6; however, no statistically significant difference was observed ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** Thiol levels were higher in prostate cancer group than in benign disease (BPH and chronic prostatitis) groups; these levels were also higher in group with high Gleason scores (Gleason 7, 8, or 9) than in group with a low Gleason score (Gleason 6); however, these differences were not statistically significant.

Key words: Prostate cancer, Thiol, Disulphide, Diagnosis, Prostate specific antigen

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, prostat kanseri tanısında thiol/disülfid dengesinin prostat spesifik antijene (PSA) ek bir serum markırı olarak değerlendirmeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntemler:** Prospektif çalışmamız PSA düzeyi 2.5-20 ng / mL olan, rektal muayenede malignite şüphesi olmayan ve prostat iğnesi biyopsisi yapılan toplam 174 hasta üzerinde yapıldı. Dışlama kriterleri sonrası çalışmamıza toplam 75 hasta dahil edildi. Biyopsi öncesi hastaların serum PSA, thiol ve disülfid düzeyleri kaydedildi. Çalışmamıza patoloji sonucu prostat kanseri olan 25 hasta, patoloji sonucu kronik prostatit olan 25 hasta ve patoloji sonucu benign prostat hiperplazisi (BPH) olan 25 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Prostat kanseri grubunda total ve native thiol seviyeleri BPH ve kronik prostatit gruplarından daha yüksekti; ancak, istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). Prostat kanseri alt grupları incelendiğinde, total ve native thiol seviyelerinin Gleason skoru 7, 8 ve 9 olan hastalarda, Gleason skoru 6 olanlara göre daha yüksek olduğu saptandı; ancak, istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Thiol seviyeleri prostat kanseri grubunda, benign hastalık (BPH ve kronik prostatit) gruplarından daha yüksekti; bu seviyeler aynı zamanda Gleason skoru yüksek olan grupta (Gleason 7, 8 veya 9), Gleason skoru düşük olan (Gleason 6) gruba göre daha yüksekti; ancak, bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Thiol, Disülfid, Tanı, Prostat spesifik antijen

Received Date: 09.04.2019 Accepted Date: 15.06.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Authors: Ramazan Topaktaş, Department of Urology, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey. +90 216 542 32 32, E-mail: ramazantopaktas@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-3729-3284



## INTRODUCTION

**P**rostate cancer (PCa) is the most common cancer after skin cancers and accounts for the second-highest morbidity rate in men [1,2]. Tumor markers have been more frequently used in the diagnosis of PCa than in the diagnosis of other urological malignancies. The use of prostate-specific antigens (PSA) as tumor markers in prostate tumour has led to a rise in the diagnosis of non-palpable T1c stage PCa [3]. Contrarily, Stamey and colleagues demonstrated that elevated PSA levels were associated with advanced stage PCa, and further studies have supported this association [4-6]. Unnecessary biopsies and post-biopsy complications due to elevated PSA levels may pose an important problem. Conversely, diagnosis and treatment of clinically unimportant cancer on the basis of PSA screening results also puts the patients under risk of unwanted complications as well as surgical risk of radical prostatectomy. In addition to serum PSA level measurements, different practices have been developed for preventing unnecessary biopsies and detecting clinically significant PCa.

In 2014, Erel and colleagues defined thiol/disulphide homeostasis for the first time and showed its measurability in serum [7]. Thiols form covalent disulphide bonds with oxidants during tissue oxidation. These disulphide bonds can be reduced back to the thiols, resulting in the formation of a dynamic thiol/disulphide homeostasis, which plays a very important role in antioxidation, and, therefore, it is believed to play a role in the pathogenesis of numerous diseases such as diabetes, coronary artery disease, and cancer [8-10]. In the present study, thiol/disulphide homeostasis was evaluated as an additional marker to PSA in the diagnosis of PCa in our tertiary referral center.

## PATIENTS AND METHODS

The study was prospectively conducted in patients who applied to urology outpatient clinic between March 2017 and January 2018 and who were scheduled for prostate biopsy due to elevated PSA levels after receiving written informed consent. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all the patients

Blood samples were collected from all patients prior to biopsy for evaluation of serum thiol and disulphide levels. Among 174 patients with PSA levels of 2.5–20 ng/mL without suspicion of malignancy in rectal examination and who underwent prostate needle biopsy, 25 patients with pathology results indicating prostate adenocarcinoma, 25 randomly selected patients from the remaining patients with pathology results indicating chronic prostatitis (CP), and 25 randomly selected patients with pathology results indicating BPH were included in this study. Patients with a history of long-term urethral catheterization, a urinary tract infection, a history of uncorrected coagulopathy, a myeloproliferative disease, or PCa with metastases detected in imaging procedures were excluded from this study. Single-dose antibiotic prophylaxis (ciprofloxacin 500 mg 1x1) and distal gastrointestinal system cleaning (rectal enema 135 cc) were applied to all patients one hour before the biopsy. After transrectal ultrasound examination, prostate biopsy was performed on all 12 quadrants of prostate under intrarectal local anesthesia (lidocain 5-10 ml %10) with a 25 cm 18 Gauge Tru-Cut needle powered by an automatic spring-loaded disposable biopsy gun. All procedures were applied in outpatient settings and the antibiotic prophylaxis was continued for additional three days. After biopsy, all specimens were examined by a same uro-pathologist. Serum PSA, thiol, and disulphide levels of the patients were enrolled prior to biopsy.

## Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences version 22 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) software package program was used for all statistical analyses while evaluating the findings obtained in this study. The normal distribution of the parameters was analyzed using Shapiro–Wilk test. In addition to descriptive statistics (mean and standard deviation), one-way ANOVA was used for the inter-group comparison of quantitative parameters that were normally distributed, and Tukey's HSD test was used for identifying the group that caused the difference. Student's t-test was used for comparing normally distributed parameters between the two groups.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

The study included 75 men with the mean age were  $62.88 \pm 7.91$  years (range, 42 and 78 years). PSA levels ranged from 2.7 to 19.9 ng/mL, with a mean of  $9.41 \pm 4.64$  ng/mL. Prostate volume ranged from 24 to 152 mL, with a mean of  $66.97 \pm 23.75$  mL.

Among the prostate biopsy groups, total thiol and native thiol levels were higher in the PCa group than in the benign disease (BPH and CP) groups; however, no significant difference in terms of mean native thiol, total thiol, and disulphide levels ( $P > 0.05$ ) was observed (Table 1).

Table 1. Evaluation of thiol, disulphide and IMA values between prostate biopsy groups

	Prostate Biopsy Groups			p
	BPH (N=25)	Chronic prostatitis (N=25)	Prostate cancer (N=25)	
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Native Thiol	202,98±51,09	184,95±76,71	211,28±81,39	0,408
Total Thiol	233,23±59,63	208,83±79,85	240,01±94,49	0,346
Disulphide	15,1±6,04	11,92±5,27	14,32±7,78	0,202
IMA	0,82±0,18	0,96±0,23	0,89±0,19	0,041*

A significant difference was noted among the prostate biopsy groups in terms of mean ischemia modified albumin (IMA) levels ( $P = 0.041$ ). Findings of paired comparison test conducted for determining the source of difference revealed that mean IMA levels were significantly lower in BPH group than in CP group ( $P = 0.031$ ). No difference was noted between the other prostate biopsy groups in terms of mean IMA levels ( $P > 0.05$ ) (Table 1).

No difference was noted between the malignant and benign disease groups in terms of native thiol, total thiol, disulphide, and IMA levels ( $P > 0.05$ ) (Table 2).

When PCa sub-groups were investigated, total thiol and native thiol levels were noted to be higher in patients with a Gleason scores of 7, 8, and 9 than in those with a Gleason score of 6; however, no significant difference in terms of native thiol, total thiol, disulphide, and IMA levels ( $P > 0.05$ ) was observed (Table 3).

Table 2: Evaluation of thiol, disulphide and IMA values between malignant and benign groups

	Prostate Biopsy Groups		
	BPH+ Chronic prostatitis (N=50)	Prostate cancer (N=25)	P
	Mean±SD	Mean±SD	
Native Thiol	193,95±65,15	211,28±81,39	0,317
Total Thiol	221,03±70,83	240,01±94,49	0,327
Disulphide	13,51±5,83	14,32±7,78	0,645
IMA	0,89±0,22	0,89±0,19	0,994

Student t Test IMA: Ischemia modified albumin, BPH: Benign prostate hyperplasia

Table 3. Evaluation of Thiol, disulphide and IMA values among pathology groups according to Gleason score in patients with prostate cancer

	Prostate Cancer Pathology		
	Prostate Cancer Pathology	Prostate cancer (N=25)	P
	Gleason 6 (n=10)	Gleason 7-8-9 (n=15)	
Native Thiol	Mean±SD	Mean±SD	0,775
Total Thiol	235,54±66,29	242,8±110,55	0,853
Disulphide	15,1±7,7	13,83±8,04	0,693
IMA	0,91±0,15	0,88±0,22	0,674

1. Student t Test \* $p < 0.05$  IMA: Ischemia modified albumin

## DISCUSSION

The introduction of PSA in the screening and diagnosis of PCa has markedly increased the diagnosis rate of PCa. However, prospective studies comprising large series with long-term follow-up have demonstrated that quality of life decreased owing to over-diagnosis, over-treatment, and related complications with an increase in diagnosis rate of clinically insignificant PCa [11-16]. Furthermore, unnecessary biopsies, treatment and related complications caused cost-effectiveness. In a study, 76,693 men aged between 55 and 74 years were separated into two groups and annual serum PSA levels were measured in the screening group [17]. In this study, authors carried out prostate biopsy on individuals with PSA levels of more than 4 ng/mL and/or positive findings in rectal examination. No significant difference was noted in PCa mortality rate between the screening and control groups [17]. In ERSPC study, 162,243 men from seven European countries aged between 55 and 69 years were included, and screening and control groups were followed up for 9 years [15]. This study reported a 20% decrease in PCa mortality rate using PSA-based screening. It also reported

by many other authors that 48 patients had to be treated and 1410 patients had to be screened for preventing a single mortality from PCa and that PSA screening was associated with a high risk of over-diagnosis [11-18]. For 11- and 13-year follow-ups, decrease in mortality rate was 21% and 29%, number of men to be screened was 1055 and 781, and number of patients to be treated was 37 and 27, respectively [11-18].

Taking the above-mentioned information into consideration, urologists require alternative new markers and methods, such as free PSA/total PSA ratio, prostate cancer antigen-3, prostate health index, PSA velocity, 4K score and PSA doubling time, to complement PSA for detecting and managing patients with clinically significant PCa. In addition, multiparametric magnetic resonance imaging, an imaging technique that has been increasingly used in recent years and included in the urology guidelines, issued for performing biopsy on patients requiring the procedure and for effective active monitoring on patients during follow-ups. The use of Grade-Group classification in the diagnosis of PCa can facilitate the detection of clinically important PCa. In our presented study, the role of thiol/disulphide homeostasis was investigated for diagnosing PCa, which we consider to be as sensitive as, but more specific than, PSA.

In a recent study, authors investigated the role of thiol/disulphide homeostasis in the differentiation of benign diseases and PCa and found that total thiol and native thiol levels were significantly higher in patients with PCa than in those with benign diseases ( $P < 0.001$ ) [19]. In our study, we found that total thiol and native thiol levels were higher in the PCa group than in the benign disease (BPH and CP) groups. We also determined that total thiol and native thiol levels were higher in patients with high Gleason scores (Gleason 7, 8, or 9) than in those with a low Gleason score (Gleason 6). However, this difference was not statistically significant in this study ( $P > 0.05$ ). In a study, the authors evaluated thiol/disulphide homeostasis prior to and 6 months following radical prostatectomy in patients with PCa and reported that elevated oxidative stress in these patients may cause metabolic disturbance and play a role in the etiology of PCa [20]. In a recent study, the authors investigated IMA levels and inflammatory biomarkers in

patients with prostate tumour [21]. This study and control groups included 25 patients with PCa and 30 healthy individuals. According to this retrospective study, C reactive protein, IMA, and PSA levels were higher and free PSA and ferric reducing ability of plasma levels were lower in the PCa group than in the control group. The authors of this study indicated that both inflammatory and oxidative processes are increased during prostate tumour and there is a reduction of antioxidant defenses in prostate tumour pathology [21]. Taken together, elevated oxidative stress and inflammation were reportedly effective in the pathogenesis of PCa. Mastella and colleagues reported that IMA levels were significantly higher in patients with BPH [22]. In the present study, the mean IMA level was significantly lower in the BPH group than in the CP group, but no important difference was observed in the PCa group.

The limitations of our study include the absence of a control group of healthy individuals, small sample size, and the presence of comorbidities that may affect serum thiol/disulphide homeostasis in patients.

## CONCLUSIONS

In PSA based PCa screening, certain complications, such as unnecessary biopsy, overdiagnosis, overtreatment, and a subsequent decrease in quality of life, can occur. Using a biomarker with high specificity in conjunction with PSA may aid in reducing frequency of these complications. The present study reported that total and native thiol levels were higher in the PCa group than in the benign disease (BPH and CP) groups; these levels were also higher in the group with high Gleason scores (Gleason 7, 8, or 9) than in the group with a low Gleason score (Gleason 6); however, these differences were not statistically significant. To achieve more accurate results about this new biomarker, randomized, greater number of patients and prospective studies are needed.

**Funding sources:** There is no any source of funding or financial interest in this study.

**Conflict of Interest:** The author have no conflicts of interest relevant for this article.

## REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. PMID: 30620402
2. Yassin A, Nettlehip JE, Talib RA, Almeahadi Y, Doros G. Effects of testosterone replacement therapy withdrawal and re-treatment in hypogonadal elderly men upon obesity, voiding function and prostate safety parameters. *Aging Male.* 2016;19(1):64-9. PMID: 26742589
3. Diamandis EP, Yousef GM, Luo LY, Magklara A, Obiezu CV. The new human kallikrein gene family: implications in carcinogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(2):54-60. PMID: 10675891
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-16. PMID: 2442609
5. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1156-61. PMID: 1707140
6. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol.* 1992;147(3):841-5. PMID: 1371559
7. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32. PMID: 25304913
8. Altıparmak İH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2016;74(11):1346-53. PMID: 27221962
9. Ergin M, Aydın C, Yurt EF, Cakır E, Erel O. The variation of disulfides in the progression of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Jan 29. [Epub ahead of print] doi: 10.1055/s-0044-100376. PMID: 29378378
10. Karatas F, Acat M, Sahin S, et al. The prognostic and predictive significance of serum thiols and disulfide levels in advanced non-small cell lung cancer. *Aging Male.* 2019 Jan 16:1-10. [Epub ahead of print] doi: 10.1080/13685538.2018.1559805. PMID: 30651017
11. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1310-19. PMID: 19297565
12. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):125-32. PMID: 22228146
13. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8. PMID: 19297566
14. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012;15;366(11):981-90. PMID: 22417251
15. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027-35. PMID: 25108889
16. Coban S, Doluglu OG, Keles I, Demirci H, Turkoglu AR, Guzelsoy M et al. Age and total and free prostate-specific antigen levels for predicting prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia. *Aging Male.* 2016;19(2):124-7. PMID: 26872869
17. Marcus PM, Ogden SL, Gren LH, Childs JC, Pretzel SM, Lamerato LE et al. Non-compliance with the initial screening exam visit in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Prev Med.* 2014;67:82-8. PMID: 25038532
18. Lijja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer.* 2011;117(6):1210-9. PMID: 20960520
19. Sonmez MG, Kozanhan B, Deniz ÇD, Göger YE, Kiliç MT, Neşelioglu S et al. Is oxidative stress measured by thiol/disulphide homeostasis status associated with prostate adenocarcinoma? *Cent Eur J Immunol.* 2018;43(2):174-9. PMID: 30135630
20. Hanikoglu F, Hanikoglu A, Kucuksayan E, Alisik M, Gocener AA, Erel O et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Free Radic Res.* 2016;50(1):79-84. PMID: 27620702
21. Da Silveira RA, Hermes CL, Almeida TC, Bochi GV, De Bona KS, Moretto MB et al. Ischemia-modified albumin and inflammatory biomarkers in patients with prostate cancer. *Clin Lab.* 2014;60(10):1703-8. PMID: 25651717
22. Mastella AK, Moresco RN, da Silva DB, Becker AM, Duarte MM, Giovelli LL et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother.* 2009;63(10):762-6. PMID: 19375269

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Topaktas R, Ürkmez A, Kutluhan MA, Akkoç A, Özsoy E, Erel Ö. Is thiol/disulphide homeostasis reliable as an additional serum marker to PSA in the diagnosis of prostate cancer? *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):231-235. doi:10.30565/medalanya.551320

## Evaluation of the novel electrocardiographic parameters in patients with acute cholecystitis

Akut kolesistitli hastalarda yeni elektrokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesi

Can Ramazan Oncel<sup>1</sup>, Hasan Calis<sup>2\*</sup>

1.Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of Cardiology, Alanya, Turkey.

2.Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of General Surgery, Alanya, Turkey.

### ABSTRACT

**Aim:** Acute cholecystitis (AC) can display electrocardiographic changes mimicking cardiovascular disorders. The aim of this study is to evaluate electrocardiographic changes with novel parameters in patients with AC.

**Methods:** This study included 34 patients with AC and 30 controls. Control group was consisted of age and gender matched individuals without any cardiovascular and systemic disease. Demographic and clinical data were recorded. The electrocardiographic measurements were done in order to calculate QT interval, corrected QT (QTc) interval, peak and the end of the T wave (Tp-e), Tp-e/QT ratio and p wave durations.

**Results:** In our study there was no significant difference between two groups in terms of demographic data and clinical features. QT interval, corrected QT (QTc) interval, peak and the end of the T wave (Tp-e), and p wave durations were similar in the two groups. No statistically significant difference was found between two groups in terms of p wave dispersion and Tp-e/QT ratio. ( $38.0 \pm 3.9$  vs  $37.9 \pm 4.4$ ,  $p:0.93$ ;  $0.21 \pm 0.07$  vs  $0.20 \pm 0.09$ ,  $p:0.26$  respectively)

**Conclusion:** Patients with acute cholecystitis have similar electrophysiological properties of myocardium and atrium on electrocardiography as compared with healthy controls.

Key words: Cholecystitis, electrocardiography, electrophysiology

### ÖZ

**Amaç:** Akut kolesistit (AC), kardiyovasküler hastalıkları taklit eden elektrokardiyografik değişiklikler gösterebilir. Bu çalışmanın amacı AC'li hastalarda elektrokardiyografik değişiklikleri yeni parametrelerle değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Çalışmaya AC'li 34 hasta ve 30 kontrol dahil edildi. Kontrol grubu, herhangi bir kardiyovasküler ve sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu bireylerden oluşuyordu. Demografik ve klinik veriler kaydedildi. Elektrokardiyografik ölçümler QT aralığını, düzeltilmiş QT (QTc) aralığını, T dalgasının tepe noktası ve sonu (Tp-e), Tp-e / QT oranını ve p dalga sürelerini hesaplamak için yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda demografik veriler ve klinik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. QT aralığı, düzeltilmiş QT (QTc) aralığı, T dalgasının tepe noktası ve sonu (Tp-e) ve p dalgası süreleri iki grupta benzerdi. İki grup arasında p dalga dispersiyonu ve Tp-e / QT oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

( $38.0 \pm 3.9$  vs  $37.9 \pm 4.4$ ,  $p:0.930$ ;  $0.21 \pm 0.07$  vs  $0.20 \pm 0.09$ ,  $p:0.260$  sırasıyla)  
**Sonuç:** Akut kolesistitli hastalar, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında elektrokardiyografide miyokard ve atriyumun benzer elektrofizyolojik özelliklerine sahipti.

Anahtar kelimeler: Kolesistit, elektrokardiyografi, elektrofizyoloji

Received Date: 29.04.2019 Accepted Date: 23.06.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Authors: Hasan Calis, Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine, Department of General Surgery, 07400, Alanya, Turkey, +905055361380, drhasancalis@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-4182-798X

## INTRODUCTION

**A**cute cholecystitis (AC) is an acute inflammatory disease of the gallbladder which is most commonly caused by prolonged obstruction of the cystic duct [1]. The local inflammation of AC is often accompanied by systemic inflammation. Acute cholecystitis often occurs in association with gallbladder stones. It has been reported that, there is a complex relation between AC and cardiovascular disease in terms of pathophysiology and clinical presentation [2]. It is of interest to determine whether cardiovascular disease is a risk factor for AC.

Acute cholecystitis can mimic the ECG changes seen with the coronary heart disease. The electrocardiographic changes usually occurs as non specific ST-T wave abnormalities [3]. Also AC related cardiac conduction disorder has been reported previously [4]. Soric et al. reported that AC could cause intermittent complete heart block in these patients [5].

P wave dispersion (PWD) is defined as the difference between the maximum and the minimum p wave duration and calculated from the surface electrocardiography (ECG) [6]. QT interval, corrected QT (QTc) interval, peak and the end of the T wave (Tp-e), Tp-e/QT and ratio are electrocardiographic parameters to evaluate myocardial repolarization properties [7]. These novel electrocardiographic parameters are widely used for assessing cardiac risk in several cardiovascular diseases including coronary artery disease or arrhythmia [8,9]. As it has been known that arrhythmias or non specific ST-T wave changes may be associated with AC; we aimed to evaluate novel electrocardiographic parameters in patients with AC in this study.

## PATIENTS AND METHODS

This retrospective observational study was conducted from march 2018 to february 2019. Acute cholecystitis was defined according to the Tokyo criteria which use clinical, laboratory and imaging findings for diagnosis [10]. Demographic data and clinical features were recorded. Patients with known cardiovascular disease, congenital heart disease, metabolic-endocrine disease, renal disease, hypo-hyperthyroidism, diabetes mellitus,

hypertension, acute-chronic respiratory diseases, rheumatologic entities, biliary pancreatitis, cholangitis, acalculous cholecystitis, obstructive jaundice and use of drugs that can affect electrocardiographic parameters were excluded from the study. Also ECGs without clearly analyzable QT interval, corrected QT (QTc) interval, peak and the end of the T wave (Tp-e), Tp-e/QT ratio and p wave durations were excluded from the study. The study population consisted of 34 patients with acute cholecystitis and 30 healthy individuals after exclusion criterias.

**-Electrocardiography:** All patients had ECG on admission before treatment. A 12 lead surface ECG during sinus rhythm was obtained from each participant in supina position following 10 minutes rest with 10 mm/mV amplitude and 25 mm/s paper speed. The point of first detectable atrial deflection from the isoelectric line was defined as the onset of the P wave. Return to the isoelectric line was defined as the end of the P wave. P wave duration was measured in all 12 leads on the surface ECG in order to evaluate maximum and minimum p wave duration (p max, p min respectively) (Figure 1. Example for measurement of minimum and maximum p wave duration). The difference between p max and p min was defined as p wave dispersion (PWD). The QT interval was measured from the first deflection of the QRS complex to the end of the T wave in many as leads as possible. Hodges formula ( $QTc = QT + 0.00175 \cdot ([60/RR] - 60)$ ) was used to define corrected QT interval [11]. The Tp-e interval was defined as the interval from the peak of T wave to the end of the T wave. Measurement of the Tp-e interval was performed from precordial leads. The Tp-e/QT ratio was calculated as Tp-e interval divided by QT interval. (Figure 2. Example for measurement of QT and Tp-e interval). The software Cardio Calipers (Iconico Inc., New York, USA) was used for electrocardiographic measurements.

**-Echocardiography:** Transthoracic echocardiographic examinations were performed in all participants at the left lateral decubitus position to evaluate conventional parameters with Toshiba Artida SSH-880 CV. All echocardiographic measurements were done according to the guidelines of American Society of Echocardiography [12].

Ethical Approval: This study was approved by Alanya Alaaddin Keykubat University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee.



Figure 1. Example for measurement of minimum and maximum p wave duration

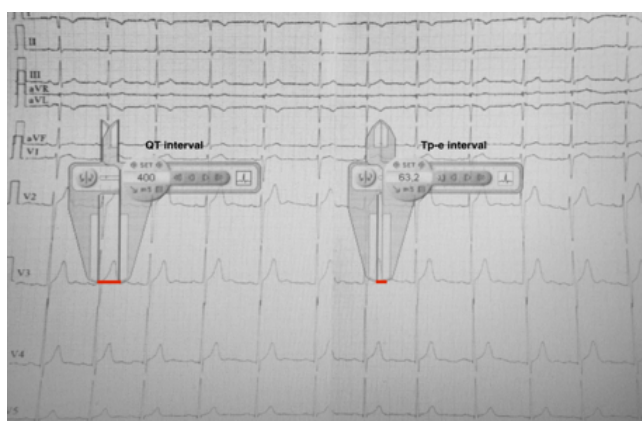


Figure 2. Example for measurement of QT and Tp-e interval

Statistic: The data were presented as mean±standard deviation (SD). The Kolmogorov-Smirnov test was used to examine if variables are normally distributed. Independent Samples t test and Mann-Whitney U test were used for the comparison of quantitative data. Chi-Square test was used for the comparison of the comparison of qualitative data. SPSS 22.0 was used for statistical analyses. P value less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

34 patients with acute cholecystitis and 30 controls were included in the study. The demographic data, clinical characteristics and echocardiographic variables of the patients and healthy controls are shown in table 1 (Table 1: Demographic, clinical and echocardiographic variables of study group).

Table 1. Demographic, clinical and echocardiographic variables of study group

Demographic and clinical variables	Control n: 30	Acute cholecystitis n: 34	P
Age, years	56.6 ± 14.0	59.2 ± 14.9	0.481
Gender, F/M	14/16	17/17	0.790
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.9 ± 4.4	24.9 ± 4.5	0.077
Creatinin, mg/dl	0.82 ± 0.12	0.83 ± 0.14	0.803
P o t a s s i u m , mmol/L	3.9 ± 0.2	4.0 ± 0.2	0.383
Hb, g/dl	15.3 ± 0.8	14.6 ± 1.5	0.027
SBP, mm Hg	118.8 ± 8.5	121.4 ± 10.3	0.266
DBP, mm Hg	73.8 ± 6.7	73.7 ± 2.6	0.666
HR, /min	73.8 ± 8.9	71.9 ± 6.1	0.307
Echocardiographic variables			
LV EF, %	70.3 ± 5.8	69.6 ± 6.1	0.648
LAd, cm	33.1±3.1	32.2±2.2	0.148

Data are presented as mean±standard deviation values. F- female, M- male Hb – hemoglobin, SBP - systolic blood pressure, DBP - diastolic blood pressure, HR - heart rate, LAd - anterior - posterior left atrial diameter, BMI - body mass index, LV EF – left ventricular ejection fraction,

There were no significant differences between the patients and the controls in terms of age and gender distribution. Body mass index (BMI) was similar in the two groups. Also systolic, diastolic blood pressures, heart rates were similar in both groups. The electrocardiographic characteristics of the study groups were shown in table 2 (Table 2. Electrocardiographic variables of study group). When we compared QT interval, corrected QT (QTc) interval, peak and the end of the T wave (Tp-e), and p wave durations, there was no statistically difference between the groups. No statistically significant difference was found between two groups in terms of p wave dispersion and Tp-e/QT ratio (38.0±3.9 vs 37.9±4.4, p:0.93; 0.21±0.07 vs 0.20±0.09, p:0.26 respectively).

Table 2. Electrocardiographic variables of study group

Electrocardiographic variables	Control n: 30	Acute chole-cystitis n: 34	p
P maximum, msec	108.3 ± 4.3	109.2 ± 4.2	0.396
P minimum, msec	70.2 ± 3.3	71.2 ± 4.9	0.348
PWD	38.0 ± 3.9	37.9 ± 4.4	0.930
QT interval, msec	380.4 ± 16.7	379.2 ± 16.0	0.772
QTc interval, msec	404.6 ± 22.2	400.0 ± 17.2	0.354
Tp-e interval, msec	67.2 ± 5.7	65.5 ± 4.8	0.202
Tp-e/QT ratio	0.21 ± 0.07	0.20 ± 0.09	0.260

Data are presented as mean±standard deviation values, PWD – P wave dispersion, Tp-e – peak and the end of the T wave, QTc – corrected QT

## DISCUSSION

Acute cholecystitis is one of the non cardiac conditions that has been reported to mimic the ECG changes seen with coronary heart disease [13]. Franzen et al, reported that gallbladder disease could be associated with cardiac conduction disorders [14]. The electrocardiographic changes usually occur as diffuse, non specific ST-T wave abnormalities [15-17]. The pathophysiological mechanism underlying the electrocardiographic changes in AC patients is not clearly defined. A vagally mediated reflex called cardio-biliary reflex is thought to be the responsible mechanism. Cardio-biliary reflex is triggered by pain, inflammation and gallbladder distension. Gallbladder distension has been shown to increase plasma renin levels and decrease coronary blood flow in animal and human studies [18,19]. In animal studies, it has been reported that this reflex mechanism has an alfa adrenergic sympathetic efferent and a vagal afferent pathway [20].

Acute cholecystitis often occurs in association with gallbladder stones. Age, sex, obesity, diabetes mellitus are principal risk factors for gallstones [21]. As risk factors for gallstones and cardiovascular diseases appear to overlap, it is curious to investigate whether cardiovascular disease is a risk factor for AC. Also it has been known that cardiovascular system involvement could be seen during the course of the disease. According to our knowledge there is no previous report regarding the evaluation of novel electrocardiographic parameters in patients with acute cholecystitis.

P wave dispersion is related to prolongation of intra atrial and inter atrial conduction time as well as inhomogeneous propagation of sinus impulses. It has been reported that PWD could be used to identify patients under risk for developing atrial arrhythmias especially atrial fibrillation [22]. Moreover; it was found that PWD was associated with stable coronary artery disease and slow coronary flow [23,24]. We hypothesized that inflammatory state with the cardio-biliary reflex in the course of AC may effect atrium and therefore change the p wave parameters. However we have found no significant difference between the groups in terms of p wave durations and p wave dispersion.

QT interval , corrected QT (QTc) interval, peak

and the end of the T wave ( Tp-e), Tp-e/QT and ratio are used as electrocardiographic index of myocardial repolarization. It has been shown that these parameters are affected in various cardiac conditions including coronary artery disease, arrhythmia or cardiomyopathy [25-27]. Also it has been known that inflammation is potentially reversible cause QT prolongation [28]. So we evaluated QT parameters in patients with AC, and we found no significant difference between groups in terms of electrophysiological properties of myocardium.

**Study Limitations:** This was a retrospective study that was conducted at a single center. Our sample size was small to conduct a subgroup analysis according to Tokyo criteria classification. Intra and inter-observer variability analysis would have increased the reliability of ECG measurements.

In conclusion; patients with AC as compared to healthy controls have similiar p wave dispersion, QT interval , corrected QT (QTc) interval, peak and the end of the T wave (Tp-e), Tp-e/QT ratio on the ECG. Prospective randomized studies could provide more mechanistic insight into cardio-biliary reflex and ECG changes in patients with AC.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest relevant for this article.

**Funding sources:** The authors declared no financial support for this study.

## REFERENCES

1. Indar AA, Beckingham IJ. Acute cholecystitis. *Br Med J* 2002;325(7365):639-43. PMID:12242178
2. Ozeki M, Takeda Y, Morita H, Miyamura M, Sohmiya K, Hoshiga M, et al. Acute cholecystitis mimicking or accompanying cardiovascular disease among Japanese patients hospitalized in a Cardiology Department. *BMC Res Notes*. 2015;8:805. PMID: 26686987
3. Aksay E, Ersel M, Kiyan S, Musalar E, Gungor H. Acute coronary syndrome mimicked by acute cholecystitis. *Emerg Med Australas*. 2010;22(4):343-46. PMID: 20796011
4. Seewoodhary J, Griffin L. Trifascicular block and a raised Troponin 'T' in acute cholecystitis. *QJM*. 2010;103(2):121-23. PMID: 19846576
5. Soric M, Miletic W, Ziga S, Grabovac V. Intermittent Complete Heart Block in Acute Calculous Cholecystitis. *SIGNA VITAE* 2015; 10(SUPPL 1): 53-54. DOI:10.22514/SV101.062015.14
6. Okutucu S, Aytimir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:2048004016639443. PMID:27081484
7. Dural M, Mert KU, Iskenderov K. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio in patients with mitral valve stenosis before and after balloon valvuloplasty. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(5):353-60. PMID: 29044094
8. Yilmaz R, Demirbag R. P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *J Electrocardiol* 2005;38(3):279-84. PMID:16003716
9. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):567-74. PMID:18790499
10. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):41-54. PMID: 29032636
11. Hodges MS, Salerno D, Erlinen D. Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linear QT correction for heart rate is better. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:694.



12. R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afialo, A. Armstrong, L. Ernande, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39. PMID:25559473
13. Ryan ET, Pak PH, DeSanctis RW. Myocardial infarction mimicked by acute cholecystitis. *Ann Intern Med* 1992;116(3):218-20. PMID:1728205
14. Franzen D, Jung S, Fatio R, Brunckhorst CB. Complete atrioventricular block in a patient with acute cholecystitis: a case of cardio-biliary reflex? *Eur J Emerg Med* 2009;16(6):346-47. PMID:19904083
15. Durning SJ, Nasir JM, Sweet JM, Cation L. Chest pain and ST segment elevation attributable to cholecystitis: a case report and review of the literature. *Mil Med.* 2006;171(12):1255-258. PMID:17256696
16. Demarchi MS, Regusci L, Fasolini F. Electrocardiographic changes and false-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2012;6(2):410-14. PMID: 23055951
17. Grautoff S, Balog M, Winde G. Pseudo-Wellens' syndrome and intermittent left bundle branch block in acute cholecystitis. *Am J Emerg Med.* 2018;36(7):1323. PMID: 29661666
18. Molinari C, Grossini E, Mary DA, Vacca G. Effect of distension of the gallbladder on plasma renin activity in anesthetized pigs. *Circulation.* 2000;101(21):2539-545. PMID:10831530
19. Patel N, Ariyaratnam A, Davies W, Harris A. Acute cholecystitis leading to ischemic ECG changes in a patient with no underlying cardiac disease. *JLSLS.* 2011;15(1):105-8. PMID:21902954
20. Vacca G, Battaglia A, Grossini E, Mary DA, Molinari C. Reflex coronary vasoconstriction caused by gallbladder distension in anesthetized pigs. *Circulation.* 1996;94(9):2201-209. PMID:8901672
21. Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs.* 2016;39(4):297-309. PMID:27467059
22. Aytemir K, Özer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Övünç K, et al. P-wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(47):1109-112. PMID: 10914366
23. Akin F, Firatli I, Katkat F, Gurmen T, Ayca B, Kalyoncuoglu M et al. P-wave dispersion and its relationship with the severity of the disease in patients with stable coronary artery disease. *North Clin Istanbul.* 2014;1(2):65-70. PMID:28058305
24. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Effect of slow coronary flow on P-wave duration and dispersion. *Angiology.* 2007;58(4):408-12. PMID:17652223
25. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2009;42(6):555-60. PMID:19643432
26. Taşolar H, Ballı M, Çetin M, Otlu YÖ, Altun B, Bayramoğlu A. Effects of the coronary collateral circulation on the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with stable coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20(1):53-61 PMID:24934391
27. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol.* 2002;25(7):335-9. PMID:12109867
28. Lazzarini PE, Capecchi PL, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Marked QTc Prolongation and Torsades de pointes in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3:31. PMID: 27703966

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
**Oncel CR, Calis H. Evaluation of the novel electrocardiographic parameters in patients with acute cholecystitis . Acta Med. Alanya 2019; 3(3): 236-240. doi:10.30565/medalanya.558816**

## Association between inflammatory markers and primary hyperparathyroidism

### İnflamatuvar belirteçler ve primer hiperparatiroidi arasındaki ilişki

Selvihan Beysel<sup>1\*</sup>, Mustafa Çalışkan<sup>2</sup>, Muhammed Kızılgül<sup>3</sup>, Murat Çilekar<sup>4</sup>, Mustafa Özbek<sup>3</sup>, Erman Çakal<sup>3</sup>

1.Afyonkarahisar Health Sciences University, Medicine Faculty, Department of Endocrinology and Metabolism, Afyon, Turkey

2.Ataturk Duzce State Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, Duzce, Turkey

3.University of Health Sciences, Department of Endocrinology and Metabolism, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital

4.Afyonkarahisar Health Sciences University, Medicine Faculty, Department of General Surgery, Afyon, Turkey

#### ABSTRACT

**Aim:** Primary hyperparathyroidism (PHP) is associated with systemic inflammation. The effect of parathyroidectomy (PTX) on inflammatory markers is controversial. The aim of our study was to investigate changes in inflammatory markers including C-reactive protein (hs-CRP), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and red cell distribution width (RDW) before and after PTX.

**Patients and Methods:** PHP patients (n=55) and age and sex matched healthy controls (n=50) were included in the study. The clinical and laboratory results of the PHP and control groups were compared before PTX and 6-months after PTX.

**Results:** At baseline, serum hs-CRP (4.01±3.44 vs. 2.48±1.73 mg/L), PLR (127.21±25.77 vs. 103.63±32.52), RDW (15.50±2.53 % vs. 13.49±0.70 %) values were higher in the PHP group than in the control group (p<0.05). After PTX, hs-CRP (3.59±3.07 mg/L), PLR (123.03±31.94), RDW (14.25±1.51 %) values did not change (p>0.05). Post-PTX hs-CRP, PLR, and RDW values were higher in the PHP group than in the control group (p<0.05). PTH value was positively correlated with pre-PTX hs-CRP (r=0.377, p=0.001), PLR (r=0.234, p=0.023), RDW (r=0.296, p=0.004).

**Conclusion:** Before PTX, inflammatory markers were higher in PHP patients compared with healthy controls. After PTX, the inflammatory markers did not significantly decrease; however these postoperative markers were higher than controls. Inflammation occurs in PHP patients, and also shows a partial recovery from inflammation despite successful surgery.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, platelet-to-lymphocyte ratio, red cell distribution width, inflammatory markers, parathyroidectomy

#### ÖZ

**Amaç:** Primer hiperparatiroidizm (PHP) sistemik inflamasyonla ilişkilidir. Paratiroidektominin (PTX) inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Çalışmamızın amacı, PTX öncesi ve sonrası C-reaktif protein (hs-CRP), trombosit / lenfosit oranı (TLO) ve kırmızı hücre dağılım genişliğini (RDW) içeren inflamatuvar belirteçlerdeki değişiklikleri araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya PHP hastaları (n=55) ve yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş sağlıklı kontroller (n=50) dahil edildi. PHP ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar sonuçları PTX'den önce ve PTX'den 6 ay sonra karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Başlangıçta, serum hs-CRP (4,01±3,44'e karşın 2,48±1,73 mg/L), TLO (127,21±25,77'e karşın 103,63±32,52), RDW (15,50±2,53'e karşın 13,49±0,70 %) değerleri PHP grubunda, kontrol grubundan daha yüksekti (p<0,05). PTX'ten sonra, hs-CRP (3,59±3,07 mg/L), TLO (123,03±31,94), RDW (14,25±1,51 %) değerleri değişmedi (p>0,05). PTX sonrası hs-CRP, TLO ve RDW değerleri PHP grubunda, kontrol grubundan daha yüksekti (p<0,05). PTH değeri, PTX öncesi hs-CRP (r=0,377, p=0,001), TLO (r=0,234, p=0,023), RDW (r=0,296, p=0,004) ile pozitif olarak korele idi.

**Sonuç:** PTX'den önce, PHP hastalarında inflamatuvar belirteçler sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksekti. PTX'ten sonra, inflamatuvar belirteçler istatistiksel anlamlı azalmadı; ancak bu ameliyat sonrası belirteçler kontrollerden daha yüksekti. İnflamasyon PHP hastalarında görülür ve aynı zamanda başarılı bir ameliyat olmasına rağmen inflamasyondan kısmen iyileşme gösterir.

**Anahtar Sözcükler:** primer hiperparatiroidizm, trombosit/lenfosit oranı, kırmızı hücre dağılım genişliği, inflamatuvar belirteçler, paratiroidektomi

Received Date:21.05.2019 Accepted Date:03.08.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Authors: Selvihan Beysel. Afyonkarahisar Health Sciences University, Medicine Faculty, Department of Endocrinology and Metabolism, Afyon, Turkey. Tel: +90 553 7465802 mail: beyselselvihan@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6963-1503

## INTRODUCTION

Inflammation has a role in the pathogenesis of cardiovascular disease, cancer, and aging [1]. Primary hyperparathyroidism (PHP) is the elevation of serum calcium as a result of excessive parathormone (PTH) production [2]. Inflammatory disorders in the endocrine glands are mostly associated with functional disorders [3]. Hyperparathyroidism increases systemic inflammation as a result of direct or indirect abnormal calcium and phosphate mechanisms [4]. Successful parathyroidectomy cures the clinic findings of PHP; however, the effect of parathyroidectomy on inflammation remains unclear [5]. The reported observations are conflicting with unchanged [6,7] or increased [8] levels of inflammatory markers after parathyroidectomy.

Serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), a low-grade inflammation marker, was found to be positively correlated with serum PTH concentrations in patients with asymptomatic PHP [9]. The platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and red blood cell distribution width (RDW) are markers of inflammation that can be easily obtained from the complete blood count (CBC) test. Serum PTH elevation was reported to be associated with increased inflammatory markers such as hs-CRP, PLR, and RDW in the general population [1]. Serum hs-CRP, PLR, and RDW were considered as markers of inflammation [10,11]; however, there is insufficient evidence on the relationship between PLR and RDW and parathyroid adenoma. In our study, we investigated the levels of inflammatory markers including hs-CRP, PLR, and RDW in patients with PHP before and 6 months after parathyroidectomy, and also compared these parameters with those of a control group. We aimed to show whether there was a relationship between these inflammatory markers and parathyroid adenoma, and also to determine if there was an effect of parathyroidectomy on these inflammatory markers in patients with PHP.

## PATIENTS-METHODS

Patients with PHP who were treated in the Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara Diskapi Training and Research Hospital, were enrolled in this study. Patients with PHP (n=55) and age- and sex-matched healthy controls (n=50)

were included. Patients with elevated calcium concentrations with normal or high PTH values were diagnosed as having PHP. All patients with PHP underwent localization studies such as neck ultrasound, and Tc99-sestamibi and/or single-photon emission-computed tomography. All patients underwent parathyroidectomy. Parathyroid adenoma was confirmed by a single group of pathologists.

Participants with missing clinical and biochemical results were excluded from the study. Patients with renal failure, liver disease, heart disease, autoimmune disease, infection, malignancy, parathyroid cancer, thyroid cancer, and pregnant women were excluded from the study. None of the patients were using steroids or immunosuppressive drugs. Demographic findings, clinical features, and preoperative biochemical results were compared between control and PHP group. Clinical evaluation and laboratory tests were compared before and 6 months after parathyroidectomy. Body mass index (BMI) was calculated as body weight (kg) / height (m<sup>2</sup>). Office blood pressure (BP) was measured at the level of the heart with the patients in the sitting position.

Serum albumin, total calcium, PTH, phosphorus, creatinine, 25OHvitD, CBC, glucose, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol, triglyceride, and hs-CRP measurements of all participants were performed after 12-hour fasting. Plasma PTH measurements were performed using an intact PTH assay (chemiluminescent immunoassay with an Immulite 2000; normal range 12-65 pg/mL)[12]. The albumin-corrected calcium value was calculated using the following formula: albumin-corrected calcium =  $[0.8 \times (4 - \text{serum albumin})] + \text{serum calcium}$ . PLR was calculated as the ratio of platelet count to lymphocyte count.

Carotid artery intima-media thickness (CIMT) testing is a noninvasive method used to detect early atherosclerosis. CIMT is a measure of the luminal-intima and media-adventitia interface of common carotid artery and was assessed using a B-mode imaging high-resolution ultrasound system (EUB 7000 HV, Hitachi, Tokyo, Japan). Each subject gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Diskapi Teaching and Train-

ning Hospital Local Ethics Committee (24.8.2015-18/31).

## STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using the SPSS 18.0 (SPSS, Inc.) software. Descriptive analyses are expressed as mean±standard deviation (SD) and percentages (%). The Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk W test was used to assess the normality of data distribution. The Chi-square test was used for categorical variables. Student's t test was used to compare normally distributed continuous variables or log-transformed variables between two independent groups. The differences between pre-operative and post-operative values were compared using the paired-sample t-test. Logarithmic transformation was used on continuous variables that were not normally distributed. Correlation analysis was performed using Spearman and Pearson tests. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Sex distribution (female, 78.2% vs. 72.0%), and mean age ( $51.85 \pm 10.21$  vs  $53.31 \pm 7.84$  year) were similar between the groups ( $p > 0.05$ ). BMI ( $30.58 \pm 5.14$  vs.  $28.55 \pm 3.71$  kg/m<sup>2</sup>) and BPs were higher in the PHP group compared with the control group ( $p < 0.05$ ). Patients with PHP had higher concentrations of PTH, calcium, and ALP, whereas phosphate and 25(OH) vitamin D values were lower in comparison with the control group. Glucose and lipid profiles were similar between the groups ( $p > 0.05$ ). The characteristics of the control and PHP group are shown in Table 1.

### Inflammatory markers at baseline

The white blood cell count (WBC) ( $6660.42 \pm 1492.96$  vs.  $7323.15 \pm 1882.67 \times 10^9/\mu\text{L}$ ), and platelet count ( $259.56 \pm 55.24$  vs.  $239.82 \pm 61.16 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) were similar between the groups ( $p > 0.05$ ). The lymphocyte count was lower in the PHP group compared with the control group ( $2.44 \pm 0.80$  vs.  $2.12 \pm 0.45 \times 10^9/\mu\text{L}$ ,  $p < 0.05$ ). The PHP group had greater PLR ( $127.21 \pm 25.77$  vs.  $103.63 \pm 32.52$ ) and RDW ( $15.50 \pm 2.53$  vs.  $13.49 \pm 0.70\%$ ) values compared with the control group ( $p < 0.05$ ). Serum hs-CRP ( $4.01 \pm 3.44$  vs.  $2.48 \pm 1.73$  mg/L) and CIMT ( $0.63 \pm 0.12$  vs.  $0.58 \pm 0.09$  cm) values were higher

in the PHP group compared with the control group ( $p < 0.05$ ).

### Changes in inflammatory markers 6 months after parathyroidectomy

Six months after parathyroidectomy, systolic BP, serum PTH, and calcium values were decreased, whereas serum phosphorous and 25OH vitamin D concentrations increased in patients with PHP ( $p < 0.05$ ). Serum lipids, glucose, hs-CRP, and CIMT did not change significantly after surgery ( $p > 0.05$ ). Platelet count, lymphocyte count, WBC, PLR, and RDW did not change significantly after parathyroidectomy ( $p > 0.05$ ). Postoperative hs-CRP, PLR, and RDW values were higher in patients with PHP compared with the control group ( $p < 0.05$ ). Postoperative BMI, BP, and PTH values were higher in patients with PHP compared with the control group ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

The serum PTH concentration was positively correlated with preoperative hs-CRP ( $r^2 = 0.377$ ,  $p = 0.001$ ), PLR ( $r^2 = 0.234$ ,  $p = 0.023$ ), RDW ( $r^2 = 0.296$ ,  $p = 0.004$ ), and CIMT ( $r^2 = 0.239$ ,  $p = 0.021$ ). PTH was not correlated with other inflammatory markers including WBC, platelet count, and lymphocyte count ( $p > 0.05$ ). Postoperative PLR was positively correlated with the postoperative RDW value ( $r^2 = 0.303$ ,  $p = 0.003$ ). The correlations between serum PTH and inflammatory markers are shown in Table 2.

## DISCUSSION

We observed an increase in novel inflammatory markers PLR and RDW in patients with PHP compared with the control group. Six months after parathyroidectomy, these inflammatory markers did not significantly decrease; however, these postoperative markers were higher than in the healthy controls. Our findings suggest that an inflammatory state occurs in patients with PHP, and also only partial reversal of the inflammation observes despite successful surgery.

Previous studies have shown that surgery had no effect on inflammation and cardiovascular risk in patients with PHP [6,7,13], whereas others observed a partial reversal of systemic inflammation [5,14]. The concentrations of CRP increase rapidly after parathyroidectomy in short-term studies,

Table1. Characteristics of groups

	Controls (n=50)	Preoperative PHP (n=55)	Postoperative PHP (n=55)	P*	P**	P***
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.55±3.71	30.58±5.14	30.67±4.93	0.038	0.160	0.027
Systolic BP (mmHg)	120.15±10.54	136.67±15.61	129.87±14.79	0.001	0.001	0.001
Diastolic BP (mmHg)	77.56±5.07	84.07±7.19	81.70±7.91	0.001	0.057	0.005
PTH (pg/mL)	54.74±11.63	195.89±103.05	61.77±23.65	<0.001	<0.001	<0.001
Calcium (mg/dL)	9.37±0.36	11.04±0.69	9.50±0.49	<0.001	<0.001	0.193
Phosphorous (mg/dL)	3.46±0.53	2.68±0.41	3.28±0.48	<0.001	<0.001	0.095
Creatinine (mg/dL)	1.02±1.41	0.74±0.16	0.73±0.12	0.153	0.902	0.142
25OHvitD (ng/mL)	17.41±10.96	15.63±13.30	30.82±16.62	0.493	0.001	0.001
hs-CRP (mg/L)	2.48±1.73	4.01±3.44	3.59±3.07	0.017	0.291	0.049
WBC (x10 <sup>9</sup> /μL)	7323.15±1882.67	6660.42±1492.96	6724.14±1405.64	0.060	0.642	0.082
Platelet count (x10 <sup>3</sup> /μL)	239.82±61.16	259.56±55.24	260.66±57.49	0.106	0.554	0.125
Lymphocyte count (x10 <sup>9</sup> /μL)	2.44±0.80	2.12±0.45	2.18±0.51	0.017	0.169	0.063
PLR	103.63±32.52	127.21±25.77	123.03±31.94	0.014	0.232	0.005
RDW (%)	13.49±0.70	15.50±2.53	14.25±1.51	0.018	0.324	0.004
Glucose (mg/dl)	87.77±7.35	89.96±8.55	88.51±8.06	0.198	0.235	0.648
Total cholesterol (mg/dL)	207.12±28.61	221.04±47.59	198.67±35.96	0.107	0.126	0.067
Triglyceride (mg/dL)	148.41±72.17	152.73±67.70	156.14±90.95	0.768	0.639	0.661
HDL-C (mg/dL)	52.49±11.69	51.16±11.32	50.92±10.56	0.583	0.720	0.503
LDL-C (mg/dL)	123.51±22.24	124.52±31.68	130.44±31.61	0.866	0.116	0.243
CIMT (cm)	0.58±0.09	0.63±0.12	0.61±0.81	0.036	0.058	0.416

Abbreviations: BMI, body mass index; BP, blood pressure; PTH, parathyroid hormone; WBC, white blood cell count; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein, PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; RDW, red blood cell distribution width; CIMT, carotid intima-media thickness; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

p\* preoperative vs control

p\*\* preoperative vs postoperative

p\*\*\* postoperative vs control

Data are presented as mean±SD.

which can be explained by tissue damage after surgery [8]. Several studies reported patients with PHP who were followed for 18 or 24 months after parathyroidectomy with no benefit of surgical treatment observed on cardiovascular risk factors and inflammatory markers [6,7]. The levels of RDW and PLR did not significantly decrease 6 months after parathyroidectomy; however, postoperatively, these markers were high compared with the controls in our study, which supports this result. Parathyroidectomy develops a partial reversal of the inflammatory processes. Ogard et al. reported that increased markers of inflammation were observed in patients with PHP compared with controls, but inflammatory markers and blood pressure were not decreased after parathyroidectomy, which supports our findings [6]. Parathyroidectomy made no significant improvement in the inflammation marker concentrations. This result may be explained by weight gain in patients undergoing surgery. Patients with mild PHP had subclinical inflammation and endothelial dysfunction after parathyroidectomy, the inflammatory mar-

kers increased, whereas subclinical cardiac function decreased [13]. Chirstensen et al. reported an increased inflammatory response in patients with PHP and a partial reversal of the systemic inflammation 6 months after parathyroidectomy, indicating a partial resolution of the systemic inflammation [5]. In the present study, the unchanged serum concentrations of inflammatory markers indicate that PHP is associated with inflammation that persists at least for a year after cure of the parathyroid adenoma. The mechanisms behind the unchanged inflammatory markers after parathyroidectomy have not yet been explained. Some inflammatory processes recover after surgery, whereas other pathways remain activated for as long as 2 years after parathyroidectomy [7].

Increased concentrations of serum PTH were associated with cancer mortality among the general older population [15]. An increased PTH concentration is associated with low-grade inflammation [1]. Cheng et al. showed that CRP, RDW, and PLR values increased with increasing serum PTH con-

centration in the general population [1]. Our study is the first to show the relationship between parathyroid adenoma and hs-CRP, RDW, and PLR, as a marker of inflammation. The increased concentrations of hs-CRP, PLR, and RDW in patients with PHP compared with the healthy controls in our study confirm the increased inflammation of parathyroid adenoma. Systemic inflammation has a role in the progression and recurrence of solid tumors [16]. PLR and RDW values have been shown to be associated with the diagnosis and prognosis of several inflammatory disorders and malignancies [11,17,18]. In patients with secondary hyperparathyroidism, PLR and platelet count decreased after parathyroidectomy; however, these parameters were not significantly decreased in recurrent or persistent hyperparathyroidism [4]. Low PLR values have been found in patients with PHP, which is incompatible with our study [16]. A nonlinear relationship was found between PLR and PTH due to the direct effect of PTH on platelet and lymphocytes [1]. In the general population, increased RDW was independently associated with high hs-CRP [18]. In our study, elevated RDW and PLR correlated with increasing PTH and hs-CRP values, similar to previous studies [1,18], suggesting a positive relationship between increasing PTH and inflammation.

Table 2. Correlation between serum PTH and inflammatory markers

	Preoperative		Postoperative	
	r2	P	r2	p
hs-CRP	0.377	0.001	0.156	0.144
WBC	-0.113	0.277	-0.069	0.510
Platelet count	0.099	0.343	-0.066	0.528
Lymphocyte count	-0.176	0.090	-0.122	0.246
PLR	0.234	0.023	0.109	0.300
RDW	0.296	0.004	0.141	0.177
CIMT	0.239	0.021	0.240	0.022

Abbreviations: PTH, parathyroid hormone; WBC, white blood cell count; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; RDW, red blood cell distribution width; CIMT, carotid intima-media thickness.

Bolds presents significant p-value.

r2 presents correlation coefficient.

There may be a link between inflammation and parathyroid adenoma in the pathogenesis of this endocrine disorder. An upregulation of inflammatory genes was found in adipose tissue obtained from

patients with PHP [19]. PTH induces the production of interleukin (IL)-6 in osteoblasts and liver cells. IL-6 regulates the synthesis of acute phase protein production in the liver [1]. Several studies have reported increased subclinical inflammation in parathyroid adenoma [3,9]. Haglund et al. found increased inflammatory infiltrates in the histopathology of parathyroid adenoma, which were associated with an increase in serum PTH level. This is explained as a cytokine-mediated change in the endocrine activity of parathyroid tumor cells [3]. Hyperparathyroidism increases systemic inflammation as a result of an abnormal calcium and phosphate mechanism [4]. PTH-lowering with calcitriol treatment decreased inflammation and contributed to lymphocyte modulation in patients undergoing hemodialysis with secondary hyperparathyroidism [20]. Carcinogenesis causes chronic inflammation. In addition, inflammation and carcinogenesis are related to impaired immunity. The low lymphocyte number was correlated with the suppression of immunity, thereby increased PLR levels are related to low immunity levels in patients with cancer [21]. Moreover, interferon- $\gamma$ -mediated cellular immune activation occurs in PHP [14]. Granulocyte and monocytes have PTH receptors, which are down-regulated as a result of increasing plasma PTH concentrations. The effects of PTH on the properties of lymphocytes and abnormal PTH stimulation cause the development of disturbances in the immune system. These pathways are not fully explained in patients with PHP, although their influence on inflammatory markers have been reported in previous studies. Six months after parathyroidectomy, the postoperative inflammatory markers PLR and RDW were non-significantly reduced, but remained high compared with the controls in the present study. This result supports a partial recovery of the inflammatory processes.

Serum hs-CRP, PLR, and RDW have been shown to be indicators of inflammation [10,22]. The PLR was positively correlated with hs-CRP [22]. The PLR is a marker of systemic inflammation, which determines the prognosis of neoplastic and cardiovascular disease. It evaluates both thrombotic and inflammatory pathways [1,11]. During systemic inflammation, immune mediators are released, subsequently megakaryocyte proliferation increases the circulating platelet count. Platelets

secrete thromboxane and other mediators, thereby enhancing inflammation [1,4,11,22]. Chronic inflammation is accompanied by reactive thrombocytosis. However, the lymphocyte count is an indicator of physiologic stress, and is inversely related to inflammation. A low lymphocyte count is associated with increased inflammation [17]. RDW is a marker of malnutrition-inflammation syndrome. Zhang et al. reported that elevated RDW presented the condition of inflammation and oxidative stress [23]. An increase in RDW indicates heterogeneity of cell size as anisocytosis [10]. RDW elevation is associated with cancer in the general population, and its value is positively correlated with CRP. Inflammatory cytokines inhibit erythropoietin-induced erythrocyte maturation, which is reflected in increasing RDW [24]. Inflammation and oxidative stress increase RDW values by disrupting iron metabolism and reducing the half-life of red blood cells [10,18]. The increased postoperative PLR was positively correlated with increased RDW values. Elevated PLR was also positively correlated with increasing RDW, which supports our findings [25]. We showed that RDW and PLR value increased with increasing serum hs-CRP and PTH concentrations in patients with PHP compared with the control group, which means that PLR and RDW may be considered for use as markers of inflammation in hyperparathyroidism [10].

In our study, the pathogenic mechanisms in the increased inflammatory response in patients with PHP have not been elucidated, thus further studies are required to evaluate this issue. The effect of parathyroidectomy on inflammation in long-term therapy was not investigated, and long-term studies after surgery are warranted to investigate this further. This is also a retrospective and cross-sectional study with a small sample size. These are the limitations of our study.

## CONCLUSION

Our study showed an increase in novel inflammatory markers including PLR and RDW in patients with PHP, confirming a general inflammatory state in patients with PHP. After parathyroidectomy, these inflammatory markers did not decrease significantly; however, the levels of these markers were higher than in the control group, indicating

a partial recovery from the inflammatory response. Large population studies are needed to demonstrate the possible relationship between hyperparathyroidism and an inflammatory link and to evaluate the effect of parathyroidectomy on inflammation.

**Abbreviations:** BMI, body mass index; BP, blood pressure; PTH, parathyroid hormone; WBC, white blood cell count; hs-CRP, C-reactive protein, PLR, platelet-to-lymphocyte ratio; RDW, red blood cell distribution width; CIMT, carotid intima-media thickness; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

**Funding sources:** The authors received no financial support.

**Conflict of interest:** The authors have nothing to disclose and there are no conflicts of interests.

## REFERENCES

- Cheng, S.-P., Liu, C.-L., Liu, T.-P., Hsu, Y.-C., and Lee, J.-J. Association between Parathyroid Hormone Levels and Inflammatory Markers among US Adults. *Mediators Inflamm.* 2014;1-8. DOI: 10.1155/2014/709024
- Beysel, S., Caliskan, M., Kizilgul, M., Apaydin, M., Kan, S., Ozbek, M et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19(1):106. DOI: 10.1186/s12872-019-1093-4
- Haglund, F., Hallström, B.M., Nilsson, I.-L., Höög, A., Juhlin, C.C., and Larsson, C. Inflammatory infiltrates in parathyroid tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;177(6):445-53. DOI: 10.1530/EJE-17-0277
- Yang, P.-S., Liu, C.-L., Liu, T.-P., Chen, H.-H., Wu, C.-J., and Cheng, S.-P. Parathyroidectomy decreases neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *J. Surg. Res.* 2018;224:169-175. DOI: 10.1016/j.jss.2017.12.016
- Christensen, M.H.E., Fenne, I.S., Nordbø, Y., Varhaug, J.E., Nygård, K.O., Lien, E.A et al. Novel inflammatory biomarkers in primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Endocrinol* 2015;173(1):9-17. DOI: 10.1530/EJE-14-1038
- Ogard, C.G., Engelman, M.D., Kistorp, C., Nielsen, S.L., and Vestergaard, H. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2005;63(5):493-8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02363.x
- Bollerslev, J., Rosen, T., Mollerup, C.L., Nordenström, J., Baranowski, M., Franco, C et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(7):2255-61. DOI: 10.1210/jc.2008-2742
- Guo, C.Y., Holland, P.A., Jackson, B.F., Hannon, R.A., Rogers, A., Harrison, B.J et al. Immediate changes in biochemical markers of bone turnover and circulating interleukin-6 after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2001;142(5):451-9. ISSN: 0804-4643
- Emam, A.A., Mousa, S.G., Ahmed, K.Y., and Al-Azab, A.A. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med. Princ. Pract. Int. J. Kuwait Univ. Health Sci. Cent.* 2012;21(3):249-53. DOI: 10.1159/000334588
- Li, N., Zhou, H., and Tang, Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis. Markers* 2017, 1-23. DOI: 10.1155/2017/7089493
- Kurtul, A., and Ornek, E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Angiology* 2019. 000331971984518. DOI: 10.1177/0003319719845186
- Çalış H, Arıcı AG, Doğru V, Arıcı C. Measurement of Parathyroid Hormone Level in Early Diagnosis of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Acta Med. Alanya* 2019; 3(1):21-26. DOI:10.30565/medalany.384037
- Almqvist, E.G., Bondeson, A.-G., Bondeson, L., and Svensson, J. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011;71(2):139-44.
- Christensen, M.H.E., Pedersen, E.K.R., Nordbø, Y., Varhaug, J.E., Midttun, Ø., Ueland, P.M et al. Vitamin B6 status and interferon-γ-mediated immune activation in primary hyperparathyroidism. *J. Intern. Med.* 2012;272(6):583-91. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02570.x
- Kritchevsky, S.B., Tooze, J.A., Neiberg, R.H., Schwartz, G.G., Hausman, D.B., Johnson, M.A et al. 25-Hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(11):4156-65. DOI: 10.1210/jc.2012-1551

16. Aydın, O., and Pehlivanlı, F. Paratiroid Adenomunun Ameliyat Öncesi Tanısında Öngörücü Bir Biyobelirteç Olarak Trombosit/Lenfosit Oranı. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2019;73-79. DOI: 10.24938/kutfd.522955
17. Li, W., Liu, Q., and Tang, Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis. Sci. Rep. 2017;7(1):40426. DOI: 10.1038/srep40426
18. Lippi, G., Targher, G., Montagnana, M., Salvagno, G.L., Zoppini, G., and Guidi, G.C. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. Arch. Pathol. Lab. Med. 2009;133(4):628-32. DOI: 10.1043/1543-2165-133.4.628
19. Christensen, M.H.E., Dankel, S.N., Nordbø, Y., Varhaug, J.E., Almås, B., Lien, E.A et al. Primary hyperparathyroidism influences the expression of inflammatory and metabolic genes in adipose tissue. PloS One 2011;6(6):e20481. PMID: 21698093
20. Wu, C.-C., Chang, J.-H., Chen, C.-C., Su, S.-B., Yang, L.-K., Ma, W.-Y et al. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Tohoku J. Exp. Med. 2011;223(3):153-9. PMID: 21350317
21. Zeren, S., Yaylak, F., Ozbay, I., and Bayhan, Z. Relationship Between the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Parathyroid Adenoma Size in Patients With Primary Hyperparathyroidism. Int. Surg. 100, 2015;100(7-8):1185-9. DOI: 10.9738/INTSURG-D-15-00044.1
22. Ahab, E., Sakaci, T., Kara, E., Sahutoglu, T., Koc, Y., Basturk, T et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. Clin. Nephrol. 2016; 85(4):199-208. DOI: 10.5414/CN108584
23. Zhang, Q., Cao, X., Zhou, J., Ding, R., Huang, J., Cai, G et al. Red cell distribution width reflects the early stage residual renal function in peritoneal dialysis patients. Saudi J. Kidney Dis. Transplant. Off. Publ. Saudi Cent. Organ Transplant. Saudi Arab. 2018;29(5):1082-91. DOI: 10.4103/1319-2442.243950
24. Perlstein, T.S., Weuve, J., Pfeffer, M.A., and Beckman, J.A. Red Blood Cell Distribution Width and Mortality Risk in a Community-Based Prospective Cohort. Arch. Intern. Med. 2009;169(6):588. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.55
25. Ayça, B., Akin, F., Çelik, Ö., Yüksel, Y., Öztürk, D., Tekiner, F et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker in primary percutaneous coronary intervention. Platelets 2015;26(7):638-44. DOI: 10.3109/09537104.2014.968117

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
**Beysel S, Çalışkan M, Kızılgül M, Çilekar M, Özbek M, Çakal E. Association between inflammatory markers and primary hyperparathyroidism. Acta Med. Alanya 2019;3(3): 241-247. doi:10.30565/medalanya.568224**



# The Role of Arthroscopic Decompression in Subacromial Impingement Syndrome

## Subakromiyal Sıkışma Sendromunda Artroskopik Tedavinin Yeri

Aziz Atik<sup>1\*</sup>

1.Balıkesir University Medical Faculty, Department of Orthopaedics and Traumatology, Balıkesir, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the clinical results of patients who had arthroscopic subacromial decompression for the diagnosis of subacromial impingement syndrome which is characterized by compression of the coracoacromial arc on rotator cuff tendons.

**Patients and Methods:** We have evaluated the Constant scores, rest VAS and motion VAS scores of 25 patients who had arthroscopic subacromial decompression after six months of failed conservative treatment, at the preoperative day, 15th day and 6th month after the operation.

**Results:** There was a statistically significant difference between pre-operative and 15th day / 6th month scores with Mann Whitney U test ( $p < 0.0001$ ). We found that the patients' pain decreased and shoulder functions improved statistically.

**Conclusion:** We believe that the choice of treatment for early stages of subacromial impingement syndrome is conservative, but if complaints persist even six months after conservative treatment, then arthroscopic subacromial decompression is a good choice of treatment.

Keywords: shoulder, rotator cuff, subacromial impingement syndrome, arthroscopic decompression

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, rotator manşet tendonları üzerine korakoakromiyal arkın basısı ile karakterize subakromiyal sıkışma sendromu tanısı ile artroskopik subakromiyal dekompresyon yapılan hastaların klinik sonuçlarını değerlendirmektir.

**Hastalar veYöntem:** En az altı ay konservatif tedavi uygulamalarından fayda görmeyen ve artroskopik subakromiyal dekompresyon uyguladığımız 25 hastanın, tedavi öncesi ve cerrahi sonrası 15. gün ve 6. aydaki Constant, istirahat VAS ve hareket VAS skorlarını değerlendirdik.

**Bulgular:** Ameliyat öncesi ve 15. gün / 6. ay skorları arasında Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p < 0.0001$ ). Hastaların ağrılarının azaldığını ve omuz fonksiyonlarında iyileşme olduğunu istatistiksel olarak tespit ettik.

**Sonuç:** Erken evre subakromiyal sıkışma sendromunun tedavisinin konservatif olduğu; ancak, 6 ay konservatif tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastalarda artroskopik subakromiyal dekompresyonun iyi bir tedavi seçeneği olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: omuz, rotator manşet, subakromiyal sıkışma sendromu, artroskopik dekompresyon

Received Date: 18.05.2019 Accepted Date: 30.07.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding author: Aziz Atik, MD, Department of Orthopaedics and Traumatology, Balıkesir University Medical Faculty, Balıkesir, Turkey E-mail: azizatik@yahoo.com Phone :+90-532-465-1743

ORCID: 0000-0002-2125-6465

## INTRODUCTION

The shoulder joint is the joint with the widest movement in the body. Shoulder pain is the second most common after low back pain. One of the most common causes of shoulder pain is rotator cuff lesions. The incidence of rotator cuff tendinitis is 0,32-0,42% among normal population. The reported reason of 95% of rotator cuff lesions is subacromial impingement syndrome (SAIS). SAIS is a syndrome characterized by compression of the coracoacromial (CA) arc on rotator cuff tendons and presents with pain in the flexion, abduction and external rotation. Pathology is located on the anterior surface of the 1/3 anterior part of the acromion; and at the anterior edge, coracoacromial ligament and acromioclavicular (AC) joint. However, degenerative changes in the rotator cuff especially in the supraspinatus tendon may cause impingement due to muscle imbalance (intrinsic factors) [1,2].

The general health status, age, motivation, daily living habits, stage of the disease, and occupation should be taken into consideration when deciding treatment modalities. Stage 1 and 2 impingement syndrome may respond to conservative treatment methods such as exercise, NSAID drugs, subacromial corticosteroid injections. Surgical interventions should be considered for stage 2-3 lesions which do not respond to conservative treatment. Several arthroscopic and open methods have been described to decompress the mechanical load of acromion over rotator cuff. Arthroscopic subacromial decompression (ASD) was first described by Ellman in 1987 and was proposed as an alternative to open surgery. And recently Ellman's article was reinvestigated again and proved its reliability over past thirty years [1].

In this study we aimed to investigate the results of ASD in patients who did not favor conservative treatment at least for six months. The exact etiology of this syndrome is still being discussed and reasons and treatment modalities may present differences. The complex biomechanics of subacromial region is still a source for many authors' researches. We hypothesized that ASD would be a good choice for selective patients.

## PATIENTS and METHOD

Twenty-five patients who underwent conservative treatment for 6 months with the diagnosis of SAIS and then underwent ASD because of ongoing symptoms, were included in the study after signing informed consent forms and local ethical committee approval.

Shoulder anteroposterior and supraspinatus outlet graphics were investigated as well as MRI. Patients with rotator cuff tears requiring surgical repair, patients with connective tissue diseases, patients who had previously undergone shoulder surgery were excluded from the study.

All examinations, tests and evaluations were carried out by the same physician for the standardisation of the findings. In the first part; demographic data related to the patients were recorded and physical examinations were performed. To evaluate the effects of the pathology defined by the patient on the activities of daily living; Constant Murley scoring, motion Visual Analogue Scale (VAS), and resting VAS scores were recorded.

The patients were hospitalized the day before surgery. All patients were applied a single dose i.v. antibiotic prophylaxis the night before the operation and one single dose immediately after the operation (1000 mg cefazolin sodium).

All surgeries were performed in beach-chair position, under general anesthesia by placing a supporting neck collar on the patient's neck. Anatomic structures and portals were drawn following sterile dressing (Figure 1).



Figure 1. Portals for Shoulder Arthroscopy

After debridement of bursae, the rotator cuff muscles were checked for rupture or degeneration. Bony decompression was performed from inferior surface of the acromion until it was seen as adequate by using a standard acrominizer. After decompression, the shoulder was controlled under direct vision by moving each direction to determine whether the decompression was sufficient and whether there was a compressive surface.

The day after the operation, shoulder movement was initiated by the same physiotherapist with the continuous passive motion device. Anesthetic agent was applied from a catheter in order to eliminate pain and give full movement in the earlier period. Nonsteroid anti-inflammatory drug was started (Meloxicam 15 mg.) before patients were discharged and physiotherapy was ordered.

Constant-Murley, motion VAS and rest VAS scores were repeated and recorded by the same physician who performed the first tests during the control examination in the 15th day and 6th month after the operation. That's because we compared two sample means that came from the same population, and looked for whether two sample means were equal or they had differences; all statistical data was analysed with non-parametric Mann Whitney U test by using SPSS program (SPSS for Windows, Version 16.0. Chicago, SPSS Inc).

**RESULTS**

16 patients (64%) were female and 9 (36%) were male. The mean age was 56 (24-68). The right upper extremity was dominant in 22 (88%) of the cases and the left upper extremity was dominant in 3 (12%); and 17 patients (68%) had right and 8 patients (32%) had left SAIS. 5 (%20) had SAIS on nondominat extremity. None of the patients had previous operation history on the operated shoulder, but 1 had contralateral shoulder ASD in another facility. The mean duration of complaints was 15.3 months (6-48 months). 14 of 25 patients had type 2, 9 had type 1 and 2 had type 3 acromion. In 11 of the patients, AC arthrosis findings were observed. Besides eight patients had presented early stage GH arthrosis.

The mean preoperative Constant score was 39.8. This became 73.9 at the 15th day, and 75 at the 6th month (Figure 2). There was a significant dif-

ference between pre-operative and 15th day / 6th month Constant scores. The difference was statistically significant ( $p < 0.0001$ ). There was no statistically significant difference between the Constant scores on the 15th day and 6th month postoperatively ( $p = 0.930$ ). Patients' shoulder functions and daily activities had improved early postoperative and lasted for six months.

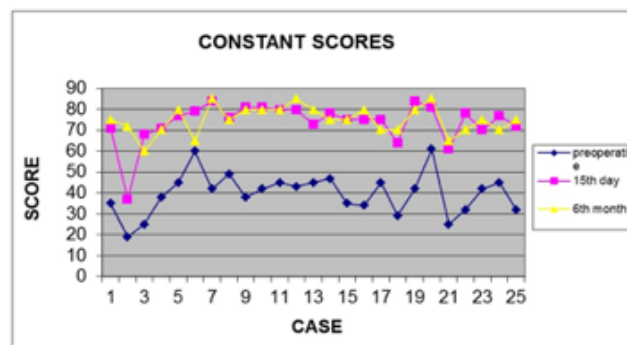


Figure 2. Constant Scores

Table 1: Statistical Analysis of the Patients (Mann Whitney U Test)

	Pre-operative	15th day	6th month	Significance preop-15th day	Significance preop-6th month	Significance 15th day-6th month
Rest VAS	6.6 ± 1.2sd	1.6 ± 0.9sd	1.7 ± 1.3sd	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p > 0.05$ ( $p = 0.976$ )
Motion VAS	8.0 ± 0.9sd	2.9 ± 1.1sd	2.7 ± 1.6sd	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p > 0.05$ ( $p = 0.261$ )
Constant	39.8 ± 9.9sd	73.9 ± 9.6sd	75.0 ± 6.5sd	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p > 0.05$ ( $p = 0.930$ )

The mean preoperative rest VAS score was 6.6. This became 1.6 at the 15th day, and 1.7 at the 6th month (Figure 3). There was a statistically significant difference between pre-operative and 15th day / 6th month rest VAS scores ( $p < 0.0001$ ). However there was no statistically significant difference between the rest VAS scores on the 15th day and 6th month postoperatively ( $p = 0.976$ ). Patients' pain had decreased early postoperative and lasted for six months.

The mean preoperative motion VAS score was 8.08. This became 2.9 at the 15th day, and 2.7 at the 6th month (Figure 2). There was a statistically significant difference between pre-operative and 15th day / 6th month motion VAS scores ( $p < 0.0001$ ). However there was no statistically significant difference between the motion VAS scores

res on the 15th day and 6th month postoperatively ( $p = 0.261$ ). Patients' pain during movement decreased in early postoperative period and this reduction was maintained for six months. Therefore the motion  $p$  value was smaller than the resting  $p$  value, it made us think that more pain may be felt in motion than in the rest. All statistical data was summarized in Figure 3.

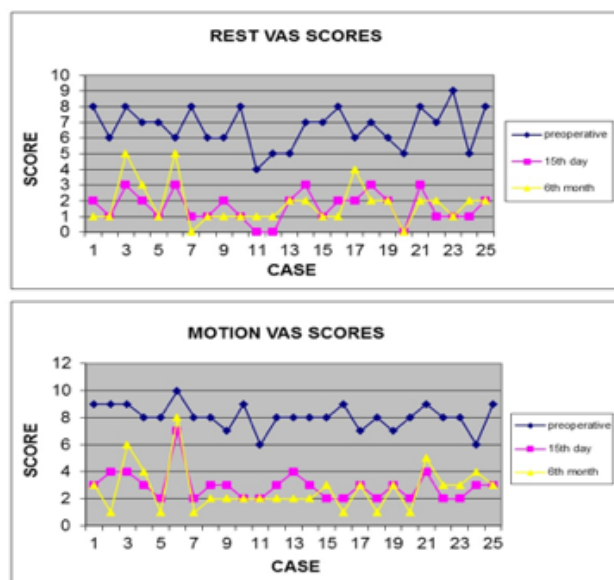


Figure 3. Rest and Motion VAS Scores

## DISCUSSION

In the majority of our patients, the right upper extremity was dominant (88%) and SAIS was most common in the right shoulder (68%). The main reason for this is more usage of the right arm in daily work that facilitates wear and degenerative process. However, not all the patients with dominance in right upper extremity showed impingement in the right shoulder, which may be the reflection of the intrinsic factors.

We have seen type 1 and type 2 acromions more common in our study. Schippinger et al. reported an MRI study on 31 normal shoulders of 29 patients between 24 and 36 years of age (mean 31), and no type 3 acromion was detected in their study. In this study, it was assumed that type 3 acromion was not seen in normal population, so it is an acquired type which was caused by an overgrowth on the inferior surface of the anterior acromion due to chronic upward irritation of the humeral head [3]. Ozaki et al. thought that acromial morphology was subsequently acquired due

to rotator cuff tear [4]. Hirano et al. found type 1 acromion in 33 patients (36.3%), type 2 in 22 patients (24.1%), and type 3 in 36 patients (39.5%) of the 91 shoulders with full-thickness rotator cuff tears. They concluded that there was a relationship between the size of the rotator cuff tear and the shape of the acromion, but there was not a strong relationship, as described in the literature, between the acromion shape and the incidence of rotator cuff tear [5]. Shah et al. examined the acromion both macroscopically and microscopically and found degenerative changes in collagen, fibrocartilage and bony tissue in all of the type 2 and type 3 acromions. They thought that different acromion shapes developed due to the traction of CA ligament [6]. We saw just two type 3 acromions in our study.

One of the two mechanisms that may jeopardize the supraspinatus blood flow is the tendon tension due to glenohumeral joint adduction, and the other is the disruption of rotator cuff microcirculation due to the increase in subacromial pressure. The critical zone, which was described by Codman in 1934, is more prone to degeneration.

While the subacromial pressure is 8 mmHg in the normal resting position, it may increase to 39 mmHg at 45° flexion and 56 mmHg when 1 kg weight was held. Although Lewis stated that the body posture doesn't have any effect on SAIS etiology [7], Hagiwara et al. reported that the anterior acromion would compress the subacromial bursa or supraspinatus tendon during arm elevation in forward head posture [8]. However, since the shoulder moves frequently, it remains unclear which of these mechanisms is effective enough to cause tendon ischemia. That's why we also saw increased pain during elevation.

After their microradiographic and histological examinations inside the supraspinatus tendon in the Codman critical zone; Moseley and Goldie reported that the osseous side of the stump was fed by the anterior circumflex branch of the humeral artery, while the tendinous side was fed by the subscapular and suprascapular arteries which formed an anastomosis site where they thought was the real critical zone [9]. We did not include patients with rotator cuff tears in our study. However, in the other surgeries we performed repair, we also

observed lesions in that critical area.

According to Ko et al. articular-side lesions are mostly caused by intrinsic pathologies with less pathological changes in the acromion and worse Zlatkin scores; whereas bursal-side lesions are mostly formed by subacromial compression with more prevalent AC arthrosis [10]. Early degenerative changes in GH joint may mimic SAIS. Guntern et al. found cartilage lesions in the GH joint in 1/3 of the patients who underwent MR arthrography due to impingement syndrome [11]. Petersson et al. reported that the cartilage pathologies of GH joint and rotator cuff lesions coincided 75% in their autopsy study [12]. We found early stage GH arthrosis in 8 of our patients.

Singh et al. described a scoring system to preoperatively estimate possible benefit after ASD [13]. Watson claimed that the postoperative results of preoperative steroid injected patients would be worse after surgery [14]. Whereas the steroids may stimulate apoptosis in some cells, some authors believe they do not induce apoptosis in fibroblasts [15]. Yıldız et al. reported no correlation between repeated steroid injections and postoperative results [16]. We also utilized subacromial steroid injection once during conservative treatment period.

After publishing first successful results about ASD by Ellman, many successful series have also been reported. Roye et al. reported 80-90% satisfactory results with ASD, Brox et al. stated that surgery should be recommended if conservative treatment does not improve symptoms for 6 months, and in their study they reported better results with ASD than physiotherapy with Neer scores in 2,5 years follow-up of 125 patients [17]. Karaman et al. advised ASD for better results instead of open decompression [18]. Recently a multicenter Lancet study approved better results with surgery than without treatment [19].

Bouchard et al. prescribed some factors for any fail of ASD surgery [20]. We believe there is a much greater chance of success in a decompression performed with meticulous attention to anatomy by placing markers for particular regions (such as a needle inserted in AC joint). Bhattacharyya et al. also reported good outcomes after ASD with Constant and Oxford scores in 6 months [21].

In a recent study, Farfaras et al. reported better results with ASD in their 10-year follow-up study [22]. Furthermore, Lerch et al. reported successful results in a 20-year follow-up study with ASD [23]. Jaeger et al. showed good clinical outcomes after 20 years of ASD even in presence of a rotator cuff tear [24].

Arthroscopic treatment is not only less invasive, but also offers the opportunity to observe normal anatomy better in some areas. To our experience, particularly in a multifactorial disease like SAIS, it is more appropriate to follow the patient's native anatomy without disturbing the environment, and to determine the treatment of choice. Our results are similar to the series given in the literature, all of our patients in all of our research parameters, showed improvement when compared to preoperative values.

This present study has certain limitations; such as short follow-up time, small number of patients, but nevertheless their return to painless, daily life quickly encourages us to the effectiveness of the treatment we prefer.

**Conclusion:** We believe that first treatment choice for SAIS is conservative modalities; however, in our study we found ASD is a useful and selective treatment modality in patients who have not improved for at least six months despite conservative treatment.

**Funding sources:** The author declared no financial support for this study.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

**Acknowledgements:** This study was derived from the thesis of "speciality in medicine" of the author. The author would like to thank to Prof. Dr. Servet Tunay and Prof. Dr. Mahmut Kömürcü for their constructive support in establishing this study.

#### REFERENCES

1. Oates KM. Re: Arthroscopic subacromial decompression: analysis of one- to three-year results. *Arthroscopy: J Arthrosc & Relat Surg.* 2010;26(1):104. DOI: 10.1016/j.arthro.2009.10.003
2. Özsoy MH, Fakioğlu O, Aydoğan NH. Subakromiyal sıkışma sendromu. *TOTBİD Dergisi* 2013; vv:340–352 doi: 10.14292/totbid.dergisi.2013.42
3. Schippinger G, Bailey D, McNally EG, Kiss J, Carr AJ. Anatomy of the normal acromion investigated using MRI. *Langenbecks*

- Archiv für Chirurgie. 1997;382(3):141-4. PMID: 9239637
4. Ozaki J, Fujimoto S, Nakagawa Y, Masuhara K, Tamai S, Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathological changes in the acromion. A study in cadavera. J Bone Joint Surg Am, 1988;70(8): 1224-30 PMID: 3417708
  5. Hirano M, Ide J, Takagi K, Acromial shapes and extension of rotator cuff tears: magnetic resonance imaging evaluation. J Shoulder Elbow Surg, 2002; 11(6):576-8. DOI: 10.1067/mse.2002.127097
  6. Shah NN, Bayliss NC, Malcolm A, Shape of the acromion: congenital or acquired-a macroscopic, radiographic, and microscopic study of acromion. J Shoulder Elbow Surg, 2001;10(4):309-16 DOI: 10.1067/mse.2001.114681
  7. Lewis JS, Green A, Wright C, Subacromial impingement syndrome: the role of posture and muscle imbalance. J Shoulder Elbow Surg, 2005;14(4):385-92. DOI: 10.1016/j.jse.2004.08.007
  8. Hagiwara Y, Kanazawa K, Ando A, Nimura A, Watanabe T, Majima K, Blood flow changes of the anterior humeral circumflex artery decrease with the scapula in internal rotation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2015;23(5):1467-72. DOI: 10.1007/s00167-013-2823-2
  9. Moseley HF, Goldie I, The Arterial Pattern of the Rotator Cuff of the Shoulder. J Bone Joint Surg Br, 1963. 45(4):780-9 PMID: 14074332
  10. Ko JY, Huang CC, Chen WJ, Chen CE, Chen SH, Wang CJ, Pathogenesis of partial tear of the rotator cuff: a clinical and pathologic study. J Shoulder Elbow Surg, 2006;15(3): 271-8. PMID: 16679225
  11. Guntern DV, Pfirrmann CW, Schmid MR, Zanetti M, Binkert CA, Schneeberger AG, Articular cartilage lesions of the glenohumeral joint: diagnostic effectiveness of MR arthrography and prevalence in patients with subacromial impingement syndrome. Radiology, 2003;226(1):165-70. PMID: 12511686
  12. Petersson CJ, Degeneration of the gleno-humeral joint: an anatomical study. Acta Orthop Scand, 1983;54(2):277-283. PMID: 6846007
  13. Singh HP, Mehta SS, Pandey R, A preoperative scoring system to select patients for arthroscopic subacromial decompression. J Shoulder Elbow Surg, 2014;23(9):1251-6. PMID: 25127909
  14. Watson M, Major ruptures of the rotator cuff. The results of surgical repair in 89 patients. J Bone Joint Surg Br, 1985;67(4):618-24 PMID: 4030862
  15. Wong MW, Tang YY, Lee SK, Fu BS, Chan BP, Chan CK, Effect of dexamethasone on cultured human tenocytes and its reversibility by platelet-derived growth factor. J Bone Joint Surg Am, 2003;85-A(10): 1914-20 . PMID: 14563798
  16. Yıldız V, Aydın A, Kalalı F, Yıldırım ÖS, Topal M, Aydın P, Kronik İmpingement Sendromlu Hastalarda Uygulanan Steroidin Artrioskopik Subakromiyal Dekompresyon Sonrasına Klinik Etkisi. Fırat Tıp Dergisi. 2012;17(1): 32-35.
  17. Brox JI, Gjengedal E, Uppheim G, Bohmer AS, Brevik JI, Ljunggren AE, Arthroscopic surgery versus supervised exercises in patients with rotator cuff disease (stage II impingement syndrome): a prospective, randomized, controlled study in 125 patients with a 2 1/2-year follow-up. J Shoulder Elbow Surg, 1999;8(2): 102-11. PMID: 10226960
  18. Karaman Ö, Karakuş Ö, Kaynak G, Çalışkan G, Saygı B, Artrioskopik subakromiyal dekompresyon: 1-4 yıllık sonuçlar. Şişli Etfal Tıp Bülteni, 2012;46(3):136-139.
  19. Beard DJ, Rees JL, Cook JA, Rombach I, Cooper C, Merritt N, Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. Lancet, 2018; 391(10118):329-338 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32457-1
  20. Bouchard A, Garret J, Favard L, Charles H, Ollat D, Failed subacromial decompression. Risk factors. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 2014; 100(8): S365-S369 PMID: 25454330
  21. Bhattacharyya R, Edwards K, Wallace AW, Does arthroscopic sub-acromial decompression really work for sub-acromial impingement syndrome: a cohort study. BMC musculoskeletal disorders, 2014;15(1):324. PMID: 4190469
  22. Farfaras S, Sernert N, Rostgard Christensen L, Hallström EK, Kartus JT, Subacromial decompression yields a better clinical outcome than therapy alone: a prospective randomized study of patients with a minimum 10-year follow-up. The American journal of sports medicine, 2018. 46(6):1397-1407. PMID: 29543510
  23. Lerch S, Elki S, Jaeger M, Berndt T, Arthroskopische subakromiale Dekompression. Operative Orthopädie und Traumatologie, 2016. 28(5):373-391 DOI: 10.1007/s00064-016-0450-z
  24. Jaeger M, Berndt T, Rühmann O, Lerch S, Patients with impingement syndrome with and without rotator cuff tears do well 20 years after arthroscopic subacromial decompression. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 2016;32(3): 409-415. PMID: 26507160

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
 Atik A. The Role Of Arthroscopic Decompression In Subacromial Impingement Syndrome. Acta Med. Alanya 2019; 3(3):28-253.  
 doi:10.30565/medalanya.567430

## Risk Factors For Nosocomial Pan Drug Resistant Acinetobacter Baumannii Infections

Hastane Kaynaklı Pan Drug Resistant Acinetobacter Baumannii Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

Havva Tunay<sup>1\*</sup>, Tuna Demirdal<sup>2</sup>, Nese Demirturk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>. Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>2</sup>. Katip Çelebi University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, İzmir, Turkey

### ABSTRACT

**Aim:** Acinetobacter baumannii is an important nosocomial pathogen. The purpose of this study was to identify risk factors and mortality of nosocomial infections caused by pan drug resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and to characterize their effects on mortality.

**Patients and Methods:** This study was performed at the Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine. Nosocomial infections were defined according to the American Center for Disease Control (CDC). Patients with nosocomial infections caused by Acinetobacter baumannii were included in the study. Patients identified as PDR Acinetobacter baumannii and non-PDR Acinetobacter baumannii infection were compared in terms of risk factors.

**Results:** Two different groups were constructed, one group consisting of 145 PDR and the other of 145 non-PDR Acinetobacter baumannii cases. Stay history in an internal intensive care unit (p=0.001), their duration of hospital stay (p=0.031), renal disease (p=0.003), mechanical ventilation (p=0.001), prior usage history of carbapenem (p=0.001), presence of nosocomial pneumonia (p=0.001), were independent risk factors associated with PDR Acinetobacter baumannii infections. The mortality rate for the PDR group was 61.8% and it was 38.2% in the non-PDR group (p=0.008).

**Conclusion:** PDR Acinetobacter baumannii infections are important nosocomial infections with a high mortality rate. Patients' carbapenem usage, stay history in an internal intensive care unit, renal comorbid diseases, and a diagnosis of nosocomial pneumonia are important risk factors for PDR Acinetobacter baumannii infections. In nosocomial infections caused by PDR Acinetobacter baumannii, many risk factors were modifiable.

Keywords: Acinetobacter baumannii, antibiotic resistance, antimicrobial therapy.

### ÖZ

**Amaç:** Acinetobacter baumannii, önemli nozokomiyal bir patojendir. Bu çalışmanın amacı, pan drug resistant (PDR) Acinetobacter baumannii nedenli nosokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörlerinin ve mortalite üzerine olan etkinin tanımlanmasıdır.

**Hastalar ve Yöntemler:** Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiştir. Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tanı kriterlerine göre tanımlanmıştır. Acinetobacter baumannii nedenli nozokomiyal enfeksiyon tanımlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. PDR Acinetobacter baumannii ve non-PDR Acinetobacter baumannii enfeksiyonu saptanan olgular risk faktörleri yönünden karşılaştırılmıştır

**Bulgular:** Biri 145 PDR diğeri 145 PDR olmayan Acinetobacter baumannii vakalarından oluşan iki farklı grup oluşturuldu. Dahili yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü (p=0,001), hastanede kalış süresi PDR grupta ortalama 28,2±23,0 (p=0,031), renal hastalık (p=0,003), mekanik ventilasyon (p=0,001), önceden karbapenem kullanma öyküsü (p=0,001), nozokomiyal pnömoni varlığı, (p=0,001) bağımsız risk faktörü olmuştur. Mortalite oranı PDR grupta % 61,8, non-PDR grupta % 38,2, olarak belirlenmiştir (p=0,008).

**Sonuç:** PDR Acinetobacter baumannii enfeksiyonları mortalite oranı yüksek önemli nozokomiyal enfeksiyonlardır. Dahili yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü, hastanede kalış süresi, renal hastalık, mekanik ventilasyon, karbapenem kullanım öyküsü, nozokomiyal pnömoni varlığı, solunum sekresyon örneği PDR Acinetobacter baumannii enfeksiyonu için önemli risk faktörleridir. PDR Acinetobacter baumannii nedenli nozokomiyal enfeksiyonlarda çoğu risk faktörleri düzeltilebilir özelliktedir.

Anahtar Kelimeler: Acinetobacter baumannii, antibiyotik direnci, antimikrobiyal tedavi.

Received Date: 22.03.2019 Accepted Date:26.07.2019 Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Authors: Havva Tunay, Afyonkarahisar University Of Health Sciences Faculty Of Medicine Department Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases. 05055974167 havvatunay80@yahoo.com.tr

## INTRODUCTION

**A**cinetobacter baumannii is one of the main causes of nosocomial infections [1]. Due to its poor nutritional needs and stability in a range of environmental conditions, it can survive for weeks on abiotic surfaces. In the human body, it is located inside the normal bacterial flora of the skin, oral cavity, respiratory tract, and gastrointestinal system. Carriage in healthcare workers skin and environmental contaminations cause outbreaks [2,3,4]. Serious nosocomial infection outbreaks caused by this opportunistic pathogen include ventilator-associated pneumonia, bloodstream infections, urinary system infections, intracranial infections, and skin and soft tissue infections [5].

Since Acinetobacter baumannii has become highly resistance to antimicrobial medications in our country as well as all over the world, its treatment is troublesome, and it leads to many life-threatening hospital-acquired infections. Carbapenems are usually the antibiotics of choice for treating serious infections caused by Acinetobacter baumannii. However, reports of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii strains have been steadily increasing over the past few years [6,7]. Due to the increased level of antimicrobial resistance in recent years, pan drug resistant (PDR) Acinetobacter baumannii infections are frequently encountered. MDR means resistant to three or more antimicrobial classes. Definitions in the literature for PDR vary. PDR is defined in gram-negative bacilli as resistant to all antibiotics except colistin, tigecycline and aminoglycosides (8). Many studies have examined the risk factors of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. As distinct from previous studies, the aim here is to evaluate the risk factors of PDR Acinetobacter baumannii infections and their mortality rates.

## PATIENTS AND METHODS

This retrospective case-control study was performed in the Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine. The hospital is a tertiary-care hospital providing services in all branches. The hospital has a total of eight intensive care units; there are four medical (internal diseases, cardiology, neurology, and chest diseases) and four surgical intensive care units (cardiovascular surgery, general surgery, reanimation, and neurosurgery). Hospitalized patients are followed by the Infection Control Committee using the active surveillance method. Daily surveillance continues until the patients are either discharged from the intensive care unit or they are exitus. Patients' information is recorded on surveillance forms. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

In this study, nosocomial infections were defined according to the American Center for Disease Control (CDC) criteria [9]. The study (retrospective case-control) was performed at the Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine, from July 1st, 2005 to March 1st, 2012. Patients who were diagnosed with infections caused by Acinetobacter baumannii after 48 hours of hospital stay were included in the study as case and control groups. Patients determined to have PDR Acinetobacter baumannii infections were categorized as being in the case group, and those determined to have non-PDR Acinetobacter baumannii infections were in the control group. PDR Acinetobacter baumannii infection-detected cases were compared to the non-PDR Acinetobacter baumannii infection-detected cases with respect to risk factors.

Patients' information from the surveillance forms was analyzed. Accordingly, clinical and microbiological data of those patients who had Acinetobacter baumannii growth in sterile area cultures were evaluated retrospectively. Adult patients over 18 years of age were included in this study. Infections caused by Acinetobacter baumannii were evaluated for each patient. For patients who had more than one infection episode, only one episode was considered. For the two patient groups which are isolated Acinetobacter baumannii patients' demographic information (such as age and gender), duration of hospital stay, units where they received treatment (internal intensive care, surgical intensive care, and non-intensive care units), surgical procedures, underlying systemic diseases, invasive medical procedures (central venous catheter, urinary catheter, mechanical ventilation, nasogastric tube, thorax tube, colostomy), antibiotic usage and variability, infection types, antibiotic susceptibility, and the presence of mortality were recorded. Prior antibiotic exposure was defined as at least 48 hours of therapy before isolation of the Acinetobacter baumannii. Mortality associated



with infection was defined as the infection's mortality occurring within the planned standard duration of therapy.

Bacteria identifications were performed by the Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine, Medical Microbiology Laboratory with VITEC2 (BioMerieux, France). Data reported for these identifications were obtained from the register system within the constitution of the Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine's Infection Control Committee Surveillance system.

All of the patient data were recorded in SPSS 18.0 for Windows for analysis. Features of the case and control groups were compared using the Chi-square test for two variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. The significance level was  $p < 0.05$ .

## RESULTS

During the study period, Acinetobacter baumannii infections were detected in 290 patients. Two different groups were constructed, one group consisting of 145 PDR and the other of 145 non-PDR Acinetobacter baumannii cases.

When infection types were examined, the most frequent type was nosocomial pneumonia (n: 92, 63.4%) in the PDR group, while other detected infections were nosocomial bloodstream infections (n: 23, 15.9%), urinary system infections (n: 8, 5.5%), and soft tissue infections (n: 7, 4.8%) (see Table 1). A meaningful statistical relationship between nosocomial pneumonia and PDR Acinetobacter baumannii infections was determined ( $p = 0.001$ ).

Until Acinetobacter baumannii isolation, the duration of hospital stay for the PDR group was found to be longer (for the non-PDR group, it was an average of  $24.0 \pm 19.3$  days and for the PDR group,  $28.2 \pm 23.0$  days). A meaningful statistical relationship between duration of hospital stay and PDR Acinetobacter baumannii infections was determined ( $p = 0.031$ ).

When the distribution of infections caused by Acinetobacter baumannii with respect to hospital units was examined, 21 non-PDR infections (14.5%) in the control group and 46 PDR Acinetobacter baumannii infections (31.7%) in the case

group were identified as occurring in the internal intensive care units. A higher stay rate was detected for the PDR group than the Non-PDR group in internal intensive care units ( $p = 0.00$ ).

When evaluated in terms of patients' comorbid diseases and applied medical procedures, a meaningful statistical relationship was found between renal diseases ( $p = 0.003$ ), mechanical ventilation applications ( $p = 0.001$ ), and PDR Acinetobacter baumannii infections.

Patients' general features and a single variable analysis of risk factors are shown in Table 2. Patients' duration of hospital stay, history of stay in an internal intensive care unit, renal comorbid diseases, and mechanical ventilation applications were significant risk factors for PDR Acinetobacter baumannii infections.

Table-1 Infection Type Risk Analysis

Infection Type	Pan Drug Resistant (%)	Non-Pan Drug Resistant (%)	Odds Rate(- CI)	P value*
Nosocomial Pneumonia	92 (%63,4)	55 (% 37,9)	2,84 (1,76-4,57)	0,001
Blood Stream Infection	23 (%15,9)	61 (% 42,1)	3,85 (2,21-6,70)	0,001
Urinary System Infections	8 (% 5,5)	7 (% 4,8)	0,86 (0,30-2,46)	0,791
Surgery Area Infection	15 (%10,3)	19 (% 13,1)	1,30 (0,63-2,68)	0,465
Soft Tissue Infection	7 (% 4,8)	3 (% 2,1)	0,41 (0,10-1,64)	0,198

\* $p < 0,05$  was accepted as reasonable.

When patients' prior antibiotic usage was analyzed, carbapenem usage was detected in 42 patients (29.0%) in the non-PDR group and in 69 patients (47.6%) in the PDR group. An analysis of the association between PDR infections and prior antibiotic usage thus indicated a reasonable relationship between carbapenem usage and PDR Acinetobacter baumannii infections ( $p = 0.001$ ). The case and control groups prior antibiotic usage and diversity are described in Table 3.

The mortality rate for the PDR group was 61.8% and it was 38.2% for the non-PDR group. A meaningful statistical relationship between mortality rate and PDR was found ( $p = 0.008$ ).

Table-2 Univariate Analysis of General Features and Risk Factors

Risk Factors	Pan Drug Resistant (%)	Non-Pan Drug Resistant (%)	Odds rate (CI)	P value*
Female	43 (%29,7)	50 (%65,5)		0,378
Male	102(%70,3)	95 (%34,5)		0,378
Average of Age (Year)	62,9 ± 17,3*	59,1 ± 19,1*		0,110
Duration of Hospital Stay (Year)	28,2 ± 23,2*	24,0 ± 19,3*		0,031
Stay in Internal Intensive Care Unit	46 (% 31,7)	21 (%14,5)	2,74(1,53-4,89)	0,001
Stay in Surgical Intensive Care Unit	68 (% 46,9)	90 (%62,1)	0,54(0,33-0,86)	0,009
Surgery Procedure	70 (% 48,3)	78 (%53,8)	0,80(0,50-1,27)	0,347
Underlying Diseases				
Cardiovascular System Disease	18 (%12,4)	26 (%17,9)	0,64 (0,76-1,24)	0,190
Renal Disease	27 (%18,6)	10 (%6,9)	3,08 (1,43-6,64)	0,003
Neurologic Disease	38 (%26,2)	45 (%31,0)	0,78 (0,47-1,31)	0,363
Diabetes Mellitus	33 (%22,8)	29 (%20,0)	1,17 (0,67-2,06)	0,567
Hypertension	17 (%11,7)	38 (%26,2)	0,37 (0,20-0,70)	0,002
Respiratory Disease	43 (%29,7)	36 (%24,8)	1,27 (0,76-2,14)	0,356
Trauma	28 (%19,3)	31 (%21,4)	0,88 (0,49-1,56)	0,662
Malignancy	14 (% 9,7)	16 (%11,0)	0,86 (0,40-1,83)	0,700
Medical Interventions				
Central Venous Catheter	106 (%73,1)	109(%75,2)	0,89 (0,53-1,51)	0,687
Mechanical Ventilation	138 (%95,2)	106(%73,1)	7,25(3,12-16,85)	0,001
Urinary Catheter	132 (%91,0)	136(%93,8)	0,67 (0,27-1,62)	0,375
Tracheostomy	52 (%35,9)	41 (%28,3)	0,70 (0,42-1,15)	0,166
Nasogastric Drainage	38 (%26,2)	68 (%46,9)	0,40 (0,24-0,65)	0,001
Colostomy	10 (%6,9)	10 (%6,9)	1,00 (0,40-2,48)	1,000
Hemodialysis	9 (%6,2)	6 (%4,1)	1,53 (0,53-4,42)	0,426
Thorax Tube	10 (%6,9)	16 (%11,0)	0,59 (0,26-1,36)	0,217

\*p&lt;0,05 was accepted as reasonable.

Table-3 Univariate analysis of Antimicrobial Use

Antibiotic	Pan Drug Resistant (%)	Non-Pan Drug Resistant (%)	Odds Rate (CI)	P value*
Ampicillin-sulbactam	36 (% 24,8)	36 (% 24,8)	1,00 (0,58-1,70)	1,000
Aminoglycoside	15 (% 10,3)	49 (% 33,8)	0,22 (0,12-0,42)	0,001
First Generation Cephalosporin	13 (% 9,0)	13 (% 9,0)	1,00 (0,44-2,23)	1,000
Second Generation Cephalosporin	1 (% 0,7)	0 (% 0,0)	2,00 (1,78-2,25)	0,316
Third Generation Cephalosporin	31 (% 21,4)	66 (% 45,5)	0,32 (0,19-0,54)	0,001
Fourth Generation Cephalosporin	6 (% 4,1)	4 (% 2,8)	1,52 (0,42-5,50)	0,520
Carbapenem	69 (% 47,6)	42 (% 29,0)	2,22 (1,37-3,61)	0,001
Quinolone	40 (% 27,6)	45 (% 31,0)	0,84 (0,51-1,40)	0,519
Piperacillin-tazobactam	29 (% 20,0)	19 (% 13,1)	1,65 (0,88-3,11)	0,114
Cefoperazone-sulbactam	37 (% 25,5)	35 (% 29,1)	1,07 (0,63-1,83)	0,786
Glycopeptide	41 (% 28,3)	41 (%28,3)	1,00 (0,60-1,66)	1,000
Linezolid	22 (% 15,2)	22 (% 15,2)	1,00 (0,52-1,90)	1,000
Tigecycline	4 (% 2,8)	0 (% 0,0)	2,02 (1,80-2,28)	0,122
Colistin	1 (% 0,7)	1 (% 0,7)	1,00(0,06-16,14)	1,000
Antifungal	12 (% 8,3)	14 (% 9,7)	0,84 (0,37-1,89)	0,681

\*p&lt;0,05 was accepted as reasonable.

## DISCUSSION

In recent years, there has been an increased rate of infections caused by *Acinetobacter baumannii*, which is a gram negative non-fermentative bacterium. In our country, the *Acinetobacter baumannii* infection rate between 2004 and 2010 increased from 5.8% to 76.6% [10]. The most frequent localization and colonization place of nosocomial *Acinetobacter baumannii* is in the respiratory tract. In the EPIC II study, it was reported that 64% of 13,796 adult patients had respiratory *Acinetobacter baumannii* infections [11]. As in other studies, the most frequently encountered infection in the PDR group in our study was also nosocomial pneumonia (n: 92, 63.4%). When patients infected with PDR *Acinetobacter baumannii* were compared to non-infected patients, nosocomial pneumonia (63.4%,  $p=0.003$ ) was observed and mechanical ventilation (95.2%,  $p=0.001$ ) was needed more frequently in infected patients.

In nosocomial infections caused by *Acinetobacter baumannii*, various risk factors have been frequently researched. The risk factors that have been studied are age, gender, duration of hospital stay, stay in intensive care units, comorbid diseases, invasive procedures, and antibiotics given to the patients [7,8,12,13].

The length of hospital stay promotes *Acinetobacter baumannii* species colonization, invasive procedures, and antibiotic usage [1,5,14]. When risk factors for infections associated with resistant *Acinetobacter baumannii* were examined, the length of hospital stay was found to be a significant risk factor [7,15]. Similarly, in our study, the length of hospital stay was found to be the most significant risk factor for the development of infections.

Mortality, morbidity, and cost of intensive care infections are high [1]. Previous researchers studying *Acinetobacter baumannii* infections have found intensive care stay to be an important risk factor [5,7,15]. In our study, internal intensive care unit stay was a risk factor for PDR *Acinetobacter baumannii* infections ( $p=0.001$ ). We suggest that this results from features like immunosuppression for patients who have chronic diseases and serious physiological problems, an increased number of invasive procedures, and conditions requiring intensive care.

Comorbid diseases extend patients' stay in hospitals and intensive care units and increase their frequency of invasive procedures. They also pose a risk for *Acinetobacter baumannii* infections with the increased rate of nosocomial infections and the increased need for broad spectrum antibiotics. In prior research on patients with infections related to *Acinetobacter baumannii*, various underlying diseases have been detected, and when evaluated separately, no specific risk factors have been found [6,15]. In one study on the survival rate of patients with *Acinetobacter baumannii* infections, when underlying diseases were examined, hematologic malignancy and diabetes mellitus were found to be meaningful, and these patients had an increased mortality rate [16]. But in our study, distinct from previous studies, a meaningful statistical relationship was identified between renal diseases resulting from underlying diseases and PDR *Acinetobacter baumannii* infections ( $p=0.003$ ). Possible reasons for this include chronic renal failure in many patients who have renal diseases, longer hospital stays, and immunosuppression. Moreover, the majority of patients who are followed in internal intensive care units are chronic renal failure patients, and there is a dense patient population in hospital dialysis centers.

Prolonged broad spectrum antimicrobial treatment removes the normal flora and leads to the selection of resistant microorganisms like *Acinetobacter baumannii*. It has been reported that prophylactic or therapeutic use of antibiotics is an important risk factor for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. In our study, a meaningful statistical relation between carbapenem usage and PDR *Acinetobacter baumannii* infection was determined ( $p=0.001$ ). In a recent study examining resistance in *Acinetobacter baumannii*, Kim et al. [17] found out that cephalosporin and carbapenem usage constitute a risk factor in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. In a study carried out by Aydemir et al. [18], who searched for risk factors affecting the mortality of resistant *Acinetobacter baumannii* infections, the use of carbapenem was detected to be a risk factor. Similarly, in our study, use of carbapenem in patients with *Acinetobacter baumannii* infections is a significant risk factor in PDR *Acinetobacter baumannii* infections.

In this study, PDR Acinetobacter baumannii infections were found to be resistant to all antibiotics except colistin, tigecycline, and aminoglycosides. Colistin and tigecycline are the predominant antibiotics used in the treatment of PDR Acinetobacter baumannii infections; combination therapy is also suggested due to serious mortality and morbidity associated with these infections. In an in-vitro study, carbapenem/sulbactam, colistin/rifampicin, and tigecycline/rifampicin combinations demonstrated increased efficiency [19,20]. Moreover, in clinical studies, cases were observed to be successfully treated with a combination of colistin and one or more of the following: carbapenem, aminoglycoside, and quinolon, or with the joint combination of colistin, tigecycline, and carbapenem [21,22]. In an in-vitro study performed in recent years, it was shown that a combination of colistin and teicoplanin was effective provided a serious synergy and was suggested as an option for treatment [23].

To prevent PDR Acinetobacter baumannii infections, effective infection control measures should also be taken. The determination of infection control measures and each hospital's strict implementation of its own measures may prevent Acinetobacter baumannii infections and increased resistance. In outbreaks caused by Acinetobacter baumannii, severe infection control measures including increased hand hygiene and environmental cleaning were found to contribute to the eradication of outbreak [2,4,24,25].

There were limitations in this study. First, this was a retrospective study conducted at a single medical center. Second, this study was resulted in incomplete data, and did not control for laboratory and clinical examinations of all patients.

In conclusion, PDR Acinetobacter baumannii infections are important nosocomial infections with a high mortality rate. Patients' carbapenem usage, their length of hospital stay, their history of stay in an internal intensive care unit, renal comorbid diseases, and a diagnosis of nosocomial pneumonia are important risk factors for PDR Acinetobacter baumannii infections.

**Funding sources:** There is no any source of funding or financial interest in this study.

**Conflict of interest:** The authors have nothing to disclose and there are no conflicts of interests.

#### REFERENCES

- Allen DM, Hartman BJ. Acinetobacter species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. p. 2881-85.
- Morgan DJ, Liang SY, Smith CL et al. (2010) Frequent multidrug-resistant Acinetobacter baumannii contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infection Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(7):716-21. PMID: 20486855
- Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. Acinetobacter baumannii: a universal threat to public health? *Int J of Antimicrob Agents.* 2008;32(2):106-19. PMID: 18571905
- Chan PC, Huang LM, Lin HC et al. Control of an outbreak of pandrug-resistant Acinetobacter baumannii colonization and infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(4):423-29. PMID: 17385148
- Jang TN, Lee SH, Huang CH et al. Risk factors and impact of nosocomial Acinetobacter baumannii bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect.* 2009;73(2):143-50. PMID: 19716203
- Deris ZZ, Shafei MN, Harun A. Risk factors and outcomes of imipenem-resistant Acinetobacter bloodstream infection in north-eastern Malaysia. *Asian Pacific J Trop Biomed.* 2011;1(4):313-15. PMID: 23569782
- Baran G, Erbay A, Bodur H et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. *Int J Infect Dis.* 2008;12(1):16-21. PMID: 17513154
- Paterson DL, Doi Y. A Step Closer to Extreme Drug Resistance (XDR) in Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1179-81. PMID: 17918079
- CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32. PMID: 18538699
- Inan A, Ozgultekin A, Akcay SS et al. Alterations in bacterial spectrum and increasing resistance rates in isolated microorganisms from device-associated infections in an intensive care unit of a teaching hospital in İstanbul(2004-2010). *Jpn J Infect Dis.* 2012;65:146-51. PMID: 22446122
- Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units: results of the European prevalence of infection in intensive care (EPIC II) study. *JAMA.* 2009;302(21):2323-29. PMID: 19952319
- Chang HC, Chen YC, Lin MC et al. Mortality risk factors in patients with Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. *J Formos Med Assoc.* 2011;10:564-71. PMID: 21930066
- Gupta A, Agrawal A, Mehrotra S et al. Incidence, risk stratification, antibiogram of pathogens isolated and clinical outcome of ventilator associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med.* 2011;15(2):96-101. PMID: 21814373
- Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in intensive care unit patients—risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect.* 2007;65(3):204-11. PMID: 1725466
- Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *Int J Infect Dis.* 2010;14(9):764-69. PMID: 20646946
- Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant Acinetobacter bacteraemia. *Euro J Int Med.* 2009;20(5):540-44. PMID: 19712862
- Kim YJ, Kim SI, Hong KW et al. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci.* 2012;27(5):471-75. PMID: 22563209
- Aydemir H, Celebi G, Piskin N et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant nosocomial Acinetobacter baumannii infections in a Turkish university hospital. *J Infect Dis.* 2012;65(1): 66-71. PMID: 22563209
- Song YJ, Kee SY, Hwang IS et al. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:317-22. PMID: 22563209
- Lim TP, Tan TY, Lee W et al. In-vitro activity of polymyxin B, rifampicin, tigecycline alone and in combination against carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Singapore. 2011;21;6(4),18485. PMID: 21533030
- Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species. *Clin Infect Dis.* 2006;1(43):95-9. PMID: 16894522
- Stroup JS, Mitchell K, Hitzeman D. Novel treatment approach to combat an infection with Acinetobacter. *Bayl Univ Med Cent.* 2010;23:29-30. PMID: 20157502
- Wareham DW, Gordon NJ, Hornsey M. In vitro activity of teicoplanin combined with colistin versus multidrug-resistant strains of Acinetobacter baumannii. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(5):1047-51. PMID: 21393131

24. Enoch DA, Summers C, Brown NM et al. Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Cambridge, UK. J Hospital Infect. 2008;70(2):109-18. PMID: 18701189
25. Wybo I, Blommaert L, De Beer T et al. Outbreak of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in a Belgian university hospital after transfer of patients from Greece. J Hosp Infect. 2007;67(4):374-80. PMID: 18023922

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Tunay H, Demirdal T, Demirturk N. Risk factors for nosocomial pan drug resistant Acinetobacter bau-mannii infections. Acta Med. Alanya 2019;3(3):254-260. doi:10.30565/medalanya.543371

## Is PFN with talon locking system as successful as PFNA in geriatric hip fracture?

Geriatrik kalça kırıklarında talon proksimal femoral çivileme (pfn) proksimal femoral çivi-antirotasyon (PFN-A) kadar başarılı mı?

Gökhun Arıcan<sup>1\*</sup>, Özay Subaşı<sup>2</sup>, Ahmet Özmeriç<sup>1</sup>, Serkan İltar<sup>3</sup>, Kadir Bahadır Alemdaroğlu<sup>3</sup>, Veysel Ercan Dinçel<sup>1</sup>

1.SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

2.SB Ankara Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

3.SB Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** We compared the functional and radiological results and radiation exposure of patients treated with PFN-A and the Talon-locked PFN.

**Methods:** The study included 92 patients (43 women, 49 men; mean age 75.01 years) who underwent PFN with the diagnosis of proximal femur fracture between 2014-2018. In our retrospective study, patients were divided into two groups: the Talon locked PFN group 1 (n= 46) and the PFN-A group 2 (n = 46). Demographic data, radiographic findings, WOMAC scores and C-arm scopy shots were evaluated.

**Results :** The mean follow-up period was 11.05 months. Mortality was %4.3 in Group I and %6.5 in Group II. The collodiaphyseal angle was  $129.5 \pm 3.4$  in Group I and  $126.8 \pm 3.6$  in Group II ( $p = 0.01$ ); Singh index was found to be 4.1 in Group I and 3.62 in Group II ( $p = 0.06$ ); union was  $4.62 \pm 1.06$  in Group I and  $5.1 \pm 1.51$  in Group II ( $p = 0.68$ ). The duration of fluoroscopy was 53.08 (45-89) in Group I and 97.4 (76-150) in Group II ( $p < 0.05$ ). The duration of fracture union was  $4.62 \pm 1.06$  in Group I,  $5.1 \pm 1.51$  ( $p = 0.68$ ) in Group II,  $69.9 \pm 4.26$  in Group I and  $70.2 \pm 5.75$  in Group II ( $p = 0.78$ ).

**Conclusion:** As a result, PFN with Talon lock is an easy and reliable alternative to PFN systems because of less radiation exposure and shorter surgical time.

Keywords: PFN, PFN-A, talon, intertrochanteric fracture

### ÖZ

**Amaç:** PFN-A kullanılarak tedavi edilen hastaların fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarını ve radyasyon maruziyetini Talon kilittli PFN ile karşılaştırdık.

**Yöntem:** Çalışmaya 2014-2018 tarihleri arasında proksimal femur kırığı tanısı ile PFN yapılan 60 yaşından büyük 92 hasta (43 kadın,49 erkek; ort. yaş 75.01 yılı) dahil edildi. Retrospektif çalışmamızda hastalar Talon kilittli PFN grubu (grup 1, n=46) ve PFN-A grubu (grup 2, n=46) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri, kırık tipleri, takip süreleri, kırık kaynama zamanları, radyografik bulguları, WOMAC skorları ile C-kollu skopi çekim sayıları değerlendirmeye alındı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama takip süreleri 11.05 aydı. Mortalite Grup I de %4.3, Grup II de %6.5 olarak bulundu. Kollodiyafer açığı Grup I de  $129.5 \pm 3.4$ , Grup II de  $126.8 \pm 3.6$  ( $p=0.01$ ); Singh indeksi Grup I de 4.1, Grup II de 3.62 ( $p=0.06$ ); kaynama Grup I de  $4.62 \pm 1.06$ , Grup II de  $5.1 \pm 1.51$  ( $p=0.68$ ) olarak gözlemlendi. Skopi çekim süresi Grup I de 53.08 (45-89), Grup II de 97.4 (76-150) ( $p < 0.05$ ) olarak gözlemlendi. Kırık kaynama süreleri Grup I de  $4.62 \pm 1.06$ , Grup II de  $5.1 \pm 1.51$  ( $p=0.68$ ), WOMAC skorları Grup I de  $69.9 \pm 4.26$ , Grup II de  $70.2 \pm 5.75$  ( $p=0.78$ ) olarak tespit edildi. Grup I de 2 hastada (%4.3) komplikasyon gözlenirken, Grup II de 5 hastada (%10.8) komplikasyon gözlemlendi.

**Sonuç:** Talon kilittli PFN, radyasyon maruziyetinin az olması, cerrahi sürenin daha kısa olması sebebiyle PFN sistemlerinin kolay ve güvenilir bir alternatiftir.

Anahtar Kelimeler: PFN; PFN-A; talon; intertrokanterik kırık

Geliş Tarihi: 20.05.2019

Kabul Tarihi: 15.08.2019

Yayımlanma Tarihi:26.10.2019

\*Sorumlu Yazar: Gökhun Arıcan, SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye. Tel: +90 312 595 36 32 mail : gokhunarican@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1726-7145

## GİRİŞ

**K**alça kırığı yaşlılarda önemli bir sağlık problemi ve insidansı artmaktadır[1]. İntertrokanterik bölge ve femur boynundaki kırıkların kalça kırıklarının büyük çoğunluğunu oluşturduğu, özellikle kadınlarda sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu tip kırıkların % 75'inden fazlası yaşlılarda yürüme veya ayakta durma sırasında görülen basit düşmeler sonucu meydana gelir[2]. Kırık tipleri, farklı sınıflandırma teknikleri ile standart hale getirilmeye çalışılmıştır. Temel olarak stabil ve instabil olarak ayrılan intertrokanterik femur kırıklarında; Boyd ve Griffin, Evans, Evans-Jensen ve AO/ASIF sınıflamaları yaygın olarak kullanılmaktadır[3].

İntertrokanterik kırıklar doğrudan veya dolaylı kuvvetler etkisi ile oluşabilmektedir. Doğrudan kuvvetler, düşme veya darbe sonucu femur aksı boyunca veya büyük trokanter üzerine doğrudan etki yaparak kırığa neden olurken, dolaylı kuvvetler ise iliopsoas kasının küçük trokanter veya abduktör kasların büyük trokanter üzerine uyguladıkları ani çekme kuvvetlerinin meydana gelmesi ile kırık oluşmasına neden olmaktadır[4]. Çalışmalar trokanterik bölge kırıklarının %30-65 oranında instabil kırık paternine sahip olduğunu göstermiştir[5].

İntertrokanterik kırıkların cerrahi tedavisinde birçok farklı uygulama kullanılırken, elde edilen başarı düzeyinin kullanılan implant türüne ve uygulama biçimine göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir. DHS (Dinamik kalça vidası), trokanterik kırıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan implant sistemlerinin başında gelmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar stabil trokanterik kırıklar için kayıcı kalça çivisi daha uygun osteosentez sağlarken, instabil trokanterik kırıklarında biyomekanik güçlülüğü nedeniyle proksimal femur çivileri daha avantajlı görülmektedir[6, 7]. En fazla kullanılan intramedüller sistemler arasında Proksimal femoral çivi (PFN), Proksimal femoral çivi-antirotasyon (PFNA), Gamma, Talon ve Veronail implant sistemleri yer almaktadır [8, 9]. Son yıllarda Proksimal femoral çiviye kalça protezine dönüştüren yeni dizayn edilmiş implantlarla ilgili literatürde yayınlar bulunmaktadır[10].

Söz konusu implant sistemlerinin temelde aynı çalışma prensibine sahip olmasına rağmen sahip oldukları özellikler birbirlerine karşı üstün veya

zayıf yönlerin oluşmasına neden olmuştur. Bütün implant sistemlerinde amaç implant ve kemik doku arasında iyi bir ara yüzey oluşturarak stabilitenin sağlanması ve beraberinde korunmasıdır[9]. Kullanılan implant sistemlerinin gerekli stabiliteyi sağlamalarının yanında tensil kuvvetlere karşı yeterli dayanıma sahip olmaları cerrahi müdahalenin ileri dönemdeki başarısında önemli rol oynamaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulunca 18.01.2018 tarihli 0671-5634 nolu karar ile onay verilmiştir. Çalışmaya 2014-2018 tarihleri arasında intertrokanterik femur kırığı (AO 3.1.A2.2-3) tanısı ile proksimal femoral çivileme yapılan 92 hasta (43 kadın, 49 erkek; ort. yaş 75.01 yıl) dahil edildi. Çalışmamız hastane veri tabanı taranarak ve hastalara telefon ile ulaşılarak gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmamızda hastaların demografik verileri, kırık tipleri, takip süreleri (ay), kırık kaynama zamanları, radyografik bulguları, WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) skorları, cerrahi süreleri (dakika) ve C-kollu skopi çekim süreleri değerlendirmeye alındı. Tüm operasyonlar 2 cerrah tarafından (G.A., A.Ö.), tüm radyografik ölçümler, WOMAC skor değerlendirmesi ve takipler 3 cerrah tarafından (G.A., A.Ö., Ö.S.) yapıldı.

Floroskopi (C kollu skopi) cihazı Genoray Am.Inc. Performance C Arma ZEN 7000 system kullanıldı. Ortalama 65-100 kV ile 1,5-2,2 mA/s arasında dozlarla çekim yapıldı. Tarama süreleri mA/saniye olarak kayıt edildi. Dozimetre değerlendirmesi RADAT (Radat Dozimetri Lab.Hiz.A.Ş.) firması tarafından yapıldı.

Çalışmaya 60 yaşından büyük (WHO; Dünya Sağlık Örgütü Yaş Skalasına göre 60 yaş üstü geriatric popülasyon) basit travma mekanizması sonrası intertrokanterik kırık geçiren hastalar dahil edildi. Kapalı redüksiyon sağlanamayan açık redüksiyon uygulanan olgular, preoperatif değerlendirmesinde immobilize olan, intraoperatif komplikasyon gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ortalama takip süresi 11 ay olarak belirlendi. Tüm hastaların ek hastalıkları; DM, Hipertansiyon, Koroner arter hastalığı, Kronik akciğer hastalığı, Serebro-

vasküler hastalıklar(SVO) olmak üzere kayıt altına alındı.

Tüm hastalara profilaksi amaçlı preoperatif 1 saat önce 1 gr Sefazolin IV, postoperatif dönemde 2 gün 2\*1 gr Sefazolin IV uygulanmıştır.

#### PFN Teknik Özellikleri ve Tipleri

Grup I de ODI Talon kilit mekanizmalı PFN (Orthopedic Designs; North America Inc., Florida, USA) sistemleri kullanıldı(Proksimal çapı 15.5 mm, distal çapı 11 mm, boyuna 125 derece açıyla kilit vidası)(Şekil 1). Grup II de PFN-A (Synthes, Memphis, TN, USA) sistemleri kullanıldı (Proksimal çapı 17 mm, distal çapı 10,11,12 mm ve boyuna 130 derece açıyla kilit vidası)(Şekil 2).



Şekil 1. Grup I, Talon kilit mekanizmalı ODI PFN (Orthopedic Designs; North America Inc., Florida, USA) sistemleri



Şekil 2. Grup II, PFN-A (Synthes, Memphis, TN, USA) sistemleri

#### Cerrahi teknik

Tüm hastalara supin pozisyonda traksiyon masasında floroskopi ile kontrol edilerek kapalı redüksiyon sağlandıktan sonra minimal invaziv yaklaşımla çivileme uygulandı. Floroskopik radyasyon

maruziyet süreleri (saniye) kayıt altına alındı. Her iki grupta da trokanterik giriş kullanıldı. ODI talon çivisi cerrahi tekniğinin adımları, distal kilitleme aşaması dışında PFN-A çivileme ile benzerlik göstermektedir.

Tüm hastalar postoperatif 1. günde tolere edebildiği kadar mobilize edildi. Hastalara intraop ve postop 2. gün intravenöz antibiyoterapi uygulandı. Düşük moleküler ağırlıklı heparin bir ay boyunca verildi. Hastalar, taburculuk sonrası 4. hafta ve sonra her üç ayda bir kontrole çağırıldı. WOMAC skorları en son takipte ölçülerek değerlendirmeye alındı. Hastaların takiplerinde anteroposterior ve lateral radyografilerde kollodiyafizer açısı, Singh indeksi ve tip apeks mesafesi (TAD) ölçülerek kayıt altına alındı. Mortalite bilgisi telefon görüşmeleri yapılarak veya hasta verileri sosyal güvenlik kayıt ağından aranarak elde edildi.

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS v.20.0 programı kullanılmıştır (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD). Tanımlayıcı analiz, ortalama, standart sapma değerleri kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki dağılımın homojenliği Leneve testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki yaş, cinsiyet ve takip süreleri ki-kare testi ile değerlendirilirken, radyografik ve fonksiyonel sonuçlar Student t testi ile analiz edildi.

#### BULGULAR

Leneve testi ile yapılan karşılaştırma sonrası gruplar arasındaki dağılımın homojen olduğu değerlendirildi.

Gruplar arasındaki yaş, cinsiyet, kırık tipi ve kaynama süreleri arasındaki karşılaştırmada istatistiksel fark tespit edilmedi(ki-kare test;  $p=0,5$ ;  $0,7$ ;  $0,5$ ;  $0,8$ ;  $0,7$ ;  $0,6$ )(Tablo 1)

Radyografik değerlendirmelerde; kollodiyafizer açısı Grup I de  $129.5 \pm 3.4$  (120-135), Grup II de  $126.8 \pm 3.6$  (120-133) ( $p=0.01$ ); Singh indeksi Grup I de 4.1, Grup II de 3.62 ( $p=0.06$ ); kaynama Grup I de  $4.62 \pm 1.06$ , Grup II de  $5.1 \pm 1.51$  ( $p=0.68$ ) olarak gözlemlendi. Gruplar arasında radyografik değerlendirmelerde istatistiksel fark gözlenmedi. İntraoperatif C-kollu floroskopik çekim süresi(sn) Grup I de 53.08 (45-89), Grup II de 97.4 (76-150) olarak gözlemlendi. Grup II de Grup I' e göre radyasyon ma-



ruziyetinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,02$ ). Ameliyat süresi Grup I de  $32.05\pm 6.12$ , Grup II de  $48.06\pm 7.2$  dakika olarak tespit edildi. Grup I de Grup II e göre ameliyat süresi kısalığı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,01$ ).

Tablo.1

	Grup I (Talon, n=46)	Grup II (PFN-A, n=46)	p*
Yaş	78.5±7.1	71,5±15,8	0.5
Cinsiyet			
Kadın	22 (%47.8)	21 (%45.7)	0.7
Erkek	24 (%52.2)	25 (%54.3)	0.5
Kırık Sınıflaması (AO)			
3.1.A2.2	26 (% 56.5)	19 (%41.4)	0.8
3.1.A2.3	20 (%43.5)	27 (%58.6)	0.5
Takip Süresi (ay)	10.3 (6-16)	11.8 (5-19)	0.6
Mortalite	2 (%4.3)	3 (% 6.5)	

Kısaltmalar: AO; Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen Fracture Classification. p\* ; ki-kare test

Tablo 2.

	Grup I (Talon PFN)	Grup II (PFN-A)	p*
Kollodiyafizer açığı	129.5±3.4 (120-135)	126.8±3.6 (120-133)	0.01
Signh index	4.1	3.62	0.06
Komplikasyon	2 (%4.3)	5 (%10.8)	0.55
cut out	1 (%2.1)	3 (%6.5)	
enfeksiyon	0	1 (%2.1)	
nonunion	1 (%2.1)	1 (%2.1)	
WOMAC	69.9±4.26	70.2±5.75	0.78
Floroskopi (mA/sn)	53.08 (45-89)	97.4 (76-150)	<0.05*
Cerrahi süresi (dk)	39.05±6.12	58.06±7.2	<0.05*
Kaynama süresi(ay)	4.62±1.06	5.1±1.51	0.68

Kısaltmalar: mA/sn; miliamper/saniye , dk; dakika , WOMAC; The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. p\*; Student t test

Fonksiyonel değerlendirme; hastaların son kontrollerinde WOMAC skorlaması ile yapıldı. Grup I de  $69.9\pm 4.26$ , Grup II de  $70.2\pm 5.75$  olarak tespit edildi. Hastaların WOMAC skorlamalarında gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ( $p=0,78$ ).

Grup I de 2 hastada (%4.3) komplikasyon gözlenirken ( $n=1$  cut out,  $n=1$  nonunion), Grup II de 5 hastada (%10.8) komplikasyon gözlendi ( $n=3$  cut out,  $n=1$ enfeksiyon,  $n=1$  nonunion). Komplikasyonlar yönünden gruplar arasından istatistiksel fark tes-

pit edilmedi ( $p=0,55$ ) (Tablo 1). Grup 1 de cut out ve nonunion gelişen hastalar tekrar opere edilerek antegrade femoral çivileme sistemi InterTan (Trigen\*, Smith and Nephew, Cordova, USA) ile revize edildi. Grup 2 de enfeksiyon gelişen hasta implant tahliyesi ve antibiyoterapi sonrası PFN-A sistemi ile revize edilirken, cut out gelişen diğer 3 hasta PFN-A sistemleriyle revize edilmiştir.

Mortalite postoperatif dönemde Grup I de %4.3, Grup II de %6.5 olarak bulundu. Hastaların ek hastalıkları yönünden yapılan değerlendirmede gruplar arasında DM, Hipertansiyon, Koroner arter hastalığı, Kronik akciğer hastalığı ve SVO açısından istatistiksel fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

Tablo 3.

	Grup I (n=46)	Grup II (n=46)	p*
DM	16	19	0.66
Hipertansiyon	36	35	0.89
Koroner Arter Hast.	22	16	0.45
Kronik Akciğer Hast.	11	10	0.86
SVO	10	6	0.58

Kısaltmalar: DM; diabetes mellitus , SVO; serebro vasküler olay, p\*; Student t test

## TARTIŞMA

İntertrokanterik femur kırıklarında (İTK), talon kitleme mekanizmasına sahip proksimal femoral çiviler vidalı sistemlere göre fonksiyonel ve radyolojik olarak istatistiksel fark göstermemiştir. Aynı zamanda radyasyona maruziyet ve cerrahi sürenin daha az olması nedeniyle talon kilitli PFN'lerin intertrokanterik femur kırıklarında güvenle kullanılabilirliğini göstermektedir.

İntertrokanterik femur kırıkları çoğunlukla ileri yaşta ve düşük enerjili travmalar sonucunda meydana gelir. Yüksek morbiditeye sahip bu hastalarda derin ven trombozu, pulmoner emboli, pnömoni gibi mortaliteyi artıran komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle, tedavide öncelikli amaç stabil bir tespit sağlayarak erken hareket verdirilmesi ve mümkün olan en erken sürede kırık öncesi fonksiyonel düzeyin kazandırılmasıdır[14, 15].

PFN-A, biyomekanik olarak rotasyonel ve anguler üstünlüğü gösterilmiş "helikal bıçak" olarak bilinen proksimal tespit kullanan, 'Z efekt' komplikasyonuna çözüm olarak sunulan yeni nesil kalça çivisi

olarak tanımlanmaktadır[11]. Talon kilitleme sistemi PFN ise distal femoral fiksasyon için yenilikçi bir yöntem sağlamıştır. Çivi içerisinden tornavida yardımıyla açılan 'talon' kancaları kortikal kemiğe tutunarak kortikal vida kullanma ihtiyacını ortadan kaldırmıştır[12, 13]. Çalışmamızda da PFNA sistemlerinde en fazla zaman kaybının distal kilitleme esnasında olduğu gözlemlendi. Zehir ve ark. talon kilitli PFN sistemlerinin diğer PFN sistemlerine göre daha kısa cerrahi sürelerine sahip olduğunu bildirmişlerdir[13]. Gruplar arasında operasyon süreleri açısından istatistiksel farkın anlamlı olduğu değerlendirilmiştir(ort.39dk,58dk; p<0.05).

PFN kullanımına bağlı olarak radyografik komplikasyonlar, cut out, Z etkisi, ters Z etkisi, heterotopik ossifikasyon, femur boynunda ya da boyunda kısalma, kaynamama, yanlış kaynama, periprotetik kırıklar gibi komplikasyonlar bildirilmiştir[16, 17]. Yaptığımız çalışmada Grup I de 1 hastada cut out, 1 hastada nonunion gözlenirken Grup II de 3 hastada cut out, 1 hastada nonunion, 1 hastada yüzeysel enfeksiyon gözlemlendi. Konya ve ark. yaptıkları çalışmada tip apeks mesafesinin ve vida yerleşiminin cut-out için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir[18]. Çalışmamızda cut-out gelişen hastalarda redüksiyon kalitesinin iyi olmadığı ve tip-apeks mesafesinin uygun olmadığı gözlemlendi. Komplikasyonlar açısından gruplar arası yapılan karşılaştırmada istatistiksel fark tespit edilmedi(p=0.55).

Talon kilitli sistemlerinin kullanımında tartışmaya açık en önemli konu; talon kancalarının, lüzumu halinde kapanmama riski bulunup bulunmamasıdır. Çalışmamızda Grup 1 de 1 hasta da cut out gelişmiş ve revizyon cerrahisi uygulanmıştır. Cerrahi sırasında talon kancaları 'Cerrahi Teknik 'de bahsedilen açma tornavidası yardımıyla kapatılıp herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmaştır. Ancak literatürde Talon Kilitli Sistem PFN'lerin revizyonu ile alakalı çalışma bulunmamaktadır.

PFN-A sisteminin diğer çivilerden en önemli farkı, proksimal parçaya gönderilen boyun vidasının tek ve helikal bıçak yapısında olmasıdır. Tek vida kullanımı ile Z etkisi oluşumunun önüne geçilirken, helikal bıçağın geniş yüzey alanı sayesinde stabil fiksasyon sağlanabilmektedir. Sommers ve ark. yaptıkları çalışmada tek helikal vida (blade) ile, iki vidanın sağladığı rotasyonel stabilite elde

edilebilmektedir[19]. Bizde çalışmamızda PFN-A uyguladığımız Grup II olgularında stabilite kaybı gözlemlenmedi.

Talon PFN' ler hem femoral shaft hemde femur başına gönderilen lag vidasında talon kilitleme mekanizmalarına sahiptir. Zehir ve ark. yaptıkları çalışmada 3 farklı PFN sistemini karşılaştırmış, talon kilitli PFN' lerin en az InterTAN ve PFN-A'lar kadar stabil fiksasyon sağladığını, diğer sistemlere göre çok daha kısa cerrahi süreye sahip olduğunu bildirmişlerdir[13]. Yaptığımız çalışmada benzer sonuçlar elde ederek talon kilitli PFN grubu ile PFN-A grupları arasında radyolojik olarak değerlendirilen Signh indeksi, kaynama, Tip-apeks mesafesi ile fonksiyonel açıdan değerlendirilen WOMAC skoru açısından istatistiksel fark tespit edilmedi.

İntertrokanterik femur kırıklarına çivi uygulama sırasında ameliyat süresinin önemli bir kısmını C-kollu floroskopi cihazında çekim için pozisyon değişimleri oluşturmaktadır. Stone ve ark. [20] yaptıkları çalışmada kalça kırığı hastalarının büyük bölümünü çeşitli sistemik sorunları olan yaşlı hastalar oluşturduğunu, bu nedenle cerrahi sürenin hasta prognozu ve mortalitesi açısından önemli bir sorun olduğunu bildirmişlerdir.

Bir diğer önemli sorun da radyasyon maruziyetidir. Hayda ve ark. yaptıkları çalışmada düşük doz radyasyon maruziyetinin bile solid organ kanserleri ve lösemi oluşumunda risk oluşturduklarını belirtmişlerdir. Bununla beraber; skopiye olan konum kadar radyasyona süre olarak maruziyetin de kanser riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.[21]. Yaptığımız çalışmada Talon Kilitli PFN grubunda ort. 53 saniye radyasyon maruziyeti mevcutken bu PFNA grubunda ort.97 saniye olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada PFNA grubunun Talon grubuna kıyasla radyasyon maruziyetinin yüksekliği istatistiksel anlamlı gözlenmiştir.

Kısıtlılıklar: Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması ve hastaların fiksasyon tipi seçilme kriterlerinin randomize olmasıdır.

Sonuç olarak; talon kilitli PFN ile PFN-A sistemleri arasında fonksiyonel ve radyolojik sonuçlar açısından istatistiksel fark tespit edilememiştir. Talon kilitli PFN grubunda radyasyona maruziyet ve

operasyon süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PFN-A grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında Talon kilitleli PFN, radyasyona maruziyetinin az olması, cerrahi sürenin kısalığı sebebiyle PFN sistemlerinin daha kolay uygulanabilir ve güvenilir bir alternatifi olarak tercih edilebilir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

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

#### KAYNAKLAR

- Cooper C, Cole Z, Holroyd C, Earl S, Nicholas C, Elaine M et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*. 2011;22(5):1277. doi:https://doi.org/10.1007/s00198-011-1601-6
- Tanner DA, Klobeck M, Crilly RG, Chesworth B, Gilliland J. Hip fracture types in men and women change differently with age. *BMC geriatrics*. 2010;10(1):12. doi: https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-12
- Bridle SH, Patel A, Bircher M, Calvert PT. Fixation of intertrochanteric fractures of the femur. A randomised prospective comparison of the gamma nail and the dynamic hip screw. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1991;73(2):330-334. doi: https://doi.org/10.1302/0301-620X.73B2.2005167
- Browner D, Jupiter J, Levine A, Trafton P. Intertrochanteric femur fracture. *Skeletal Trauma*. 1996;2:1883-1926. doi: https://doi.org/10.17341/gazimmfd.416539
- Larsson S, Friberg S, Hansson L-I, Trochanteric fractures. Influence of reduction and implant position on impaction and complications. *Clinical orthopaedics and related research*, 1990(259): p. 130-139. PMID: 2208847
- Min W-K, Kim S-Y, Kim T-K, Lee K-B, Cho M-R, Ha Y-C et al. Proximal femoral nail for the treatment of reverse obliquity intertrochanteric fractures compared with gamma nail. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2007;63(5):1054-1060. doi: 10.1097/01.ta.0000240455.06842.a0
- Brunner A, Jöckel JA, Babst R. The PFNA proximal femur nail in treatment of unstable proximal femur fractures-3 cases of postoperative perforation of the helical blade into the hip joint. *Journal of orthopaedic trauma*, 2008. 22(10): p. 731-736. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181893b1b
- Schipper I, Marti R, Van der Werken C. Unstable trochanteric femoral fractures: extramedullary or intramedullary fixation: review of literature. *Injury*. 2004;35(2):142-151. doi: https://doi.org/10.1016/S0020-1383(03)00287-0
- Sharma A, Mahajan A, John B. A comparison of the clinico-radiological outcomes with proximal femoral nail (PFN) and proximal femoral nail antirotation (PFNA) in fixation of unstable intertrochanteric fractures. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(7):RC05. PMID: 28892987
- Konya MN, Korkusuz F, Maralcan G, Demir T, Aslan A. The use of a proximal femoral nail as a hip prosthesis: A biomechanical analysis of a newly designed implant. *Proc Inst Mech Eng H*. 2018 Feb;232(2):200-206. doi: 10.1177/0954411917751561. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29298621.
- Park SY, Yang KH, Yoo JH, Yoon HK, Park HW. The treatment of reverse obliquity intertrochanteric fractures with the intramedullary hip nail. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2008;65(4):852-857. doi: 10.1097/TA.0b013e31802b9559
- Bramlet DG, Wheeler D. Biomechanical evaluation of a new type of hip compression screw with retractable talons. *Journal of orthopaedic trauma*. 2003;17(9):618-624. PMID: 14574189
- Zehir S, Şahin E, Zehir R. Comparison of clinical outcomes with three different intramedullary nailing devices in the treatment of unstable trochanteric fractures. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015;21(6):469-476. doi: 10.5505/tjtes.2015.28227
- Efstathiopoulos NE, Nikolaou VS, Lazaretos JT. Intramedullary fixation of intertrochanteric hip fractures: a comparison of two implant designs. *International orthopaedics*. 2007;31(1):71-76. doi:10.1007/s00264-006-0128-5
- Uzun M, Ertürer E, Öztürk I, Akman S, Seckin F, Özcelik IB. Long-term radiographic complications following treatment of unstable intertrochanteric femoral fractures with the proximal femoral nail and effects on functional results. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2009;43(6):457-463. doi:10.3944/AOTT.2009.457
- Sadowski C, Lübbecke A, Saudan M, Riand N, Stern R, Hoffmeyer P. Treatment of reverse oblique and transverse intertrochanteric fractures with use of an intramedullary nail or a 95 screw-plate: a prospective, randomized study. *JBJS*. 2002;84(3):372-381. PMID: 11886906
- Boldin C, Seibert FJ, Fankhauser F, Peicha G, Grechenig W, Szyzkowitz R. The proximal femoral nail (PFN)-a minimal invasive treatment of unstable proximal femoral fractures: a prospective study of 55 patients with a follow-up of 15 months. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2003;74(1):53-58. doi: 10.1080/00016470310013662
- Konya MN, Verim Ö. Numerical Optimization of the Position in Femoral Head of Proximal Locking Screws of Proximal Femoral Nail System; Biomechanical Study. *Balkan Med J*. 2017 Sep 29;34(5):425-431. Epub 2017 Apr 6. doi: 10.4274/balkanmedj.2016.0732.
- Sommers MB, Roth C, Hall H, Benjamin CC, Larry W, James C et al. A laboratory model to evaluate cutout resistance of implants for pertrochanteric fracture fixation. *Journal of orthopaedic trauma*. 2004;18(6):361-368. PMID: 15213501
- Stone Jr ME, Barbaro C, Bhamidipati C, Cucuzzo J, Simon R. Elderly hip fracture patients admitted to the trauma service: does it impact patient outcome? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2007;63(6):1348-1352. doi: 10.1097/TA.0b013e31815b838c
- Hayda RA, Hsu RY, DePasse JM, Gil JA. Radiation Exposure and Health Risks for Orthopaedic Surgeons. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018;26(8):268-277. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00342

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
Arıcan G, Subaşı Ö, Özmeriç A, İltar S, Alemdaroğlu KB, Dinçel VE. [Is PFN with talon locking system as successful as PFNA in geriatric hip fracture?] *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):261-266. Turkish doi:10.30565/medalanya.567751

## Revisits of Older Patients to the Emergency Department within 72 Hours

### Acil Servise Geriatrik Hastaların 72 Saat İçerisindeki Tekrar Başvuruları

Mehmet Ali Aslaner<sup>1\*</sup>

<sup>1.</sup> Acil Tıp Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** There isn't enough data in the literature regarding the revisits of geriatric patients to the emergency department (ED) within three days. This study was aimed to determine the characteristics of these patients and to determine the results of 90-day mortality.

**Materials and Methods:** This retrospective study was carried out in a secondary care emergency department of a state hospital on January 2018. The patient population was 65 years old and over. The first presentation records of revisited patients and the second revisit records within 72 hours were noted.

**Results:** During the study period, 1422 geriatric patients presented to the ED and 85 (6%) of them had ED revisit within 72 hours. Of all revisited patients, 54.1% were female and the median age was 74 (IQR 70-80). The rate of similar compliants for revisits was 77.6% (n=66). Although the 90-day mortality rate of patients with different diagnoses was higher than that with the same diagnoses, the difference was not statistically significant (26.3% and 13.6%, respectively). Of all revisited patients, mortality was observed in 16.5% (n=14) within 90 days.

**Conclusion:** Geriatric revisit rate within 72 hours was slightly higher when compared with those in the literature. Revisit rate with the similar diagnoses was quite high. Approximately one in six patients in the study had mortality within 90 days.

Keywords: geriatric, emergency department, revisit

#### ÖZ

**Amaç:** Geriatrik hastaların acil servise (AS) üç gün içerisindeki tekrar başvuruları ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Bu çalışma ile bu hastaların karakteristik özelliklerini belirlemek ve sonrasında 90 günlük mortalite sonuçlarını saptamak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışma Ocak 2018 tarihinde ikinci basamak bir devlet hastanesi acil servisinde gerçekleştirildi. Hasta popülasyonu 65 yaş ve üzeri hastalardan seçildi. Hastaların ilk başvuru ve 72 saat içerisindeki ikinci başvuru kayıtları not edildi.

**Bulgular:** Çalışma süresince 1422 geriatric hasta AS'e başvurdu ve bu hastalar içerisinde 85 (%6) hasta 72 saat içerisinde tekrar AS'e başvurdu. Bu hastaların %54,1'i kadındı ve hastaların ortanca yaşı 74'tü (IQR 70-80). Tekrar başvuru yapan geriatric hastaların %77,6'sı (n=66) ilk başvurusu ile benzer şikâyetlere sahipti. Tekrar başvuruları farklı tanımlarla gerçekleşen hastaların 90 günlük mortalite oranları, aynı tanı ile başvuranlara göre daha yüksek izlense de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%26,3 ve %13,6; sırasıyla). Tüm tekrar başvurular içerisinde mortalite sonuçlarına bakıldığında, hastaların %16,5'inde (n=14) 90 gün içerisinde mortalite izlendi.

**Sonuç:** Geriatrik tekrar başvuru oranları literatürle kıyaslandığında bir miktar daha yüksek izlendi. Benzer tanımlarla tekrar başvuru oranları oldukça yüksekti. Çalışma içerisinde yaklaşık her altı hastadan birinin 90 gün içerisinde mortalite ile sonuçlandığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Geriatri, acil servis, tekrar başvurular

Geliş Tarihi: 10.05.2019

Kabul Tarihi: 28.06.2019

Yayımlanma Tarihi:26.10.2019

\*Sorumlu Yazar: Mehmet Ali Aslaner,Dr, Acil Tıp Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara, Türkiye Tel: +905076038613 mail: maliaslaner@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-7851-7881

## GİRİŞ

**A**cil servisten (AS) taburcu olduktan sonra kısa bir zaman içerisinde hasta tarafından yapılan plansız tekrar başvurular erken tekrar başvuru olarak adlandırılmaktadır. Erken AS tekrar başvuru oranı, bakım kalite göstergesi ile ilişkilidir, ayrıca AS hastalarına sağlanan bakım kalitesi iyileştirmesi için bir araç niteliği taşır [1].

Özellikle yaşlı hasta grubunun tekrarlayan başvuruları daha fazla morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. İleri yaşlılık döneminde her dört hastadan biri 3 ay içerisinde AS'e tekrar başvurmaktadır [2,3]. Son yapılan çalışmalarda ise benzer tekrar başvuru oranlarının, 65 yaş ve üzeri hastalarda taburculuktan sonraki bir ay içerisinde gerçekleştiği rapor edilmektedir [4,5]. Geriatrik hastalar için başarılı sağlık hizmeti sadece akut hastalığın uygun yönetimi ile değil, aynı zamanda AS'ten sonraki süreçte de başarılı sağlık bakımı sağlamakla sağlanabilir [6]. Bununla beraber birçok nedenden dolayı bu hastalar tekrar sağlık hizmeti için en kolay yol olan acil servisleri tercih edebilmektedirler [7].

Bu çalışmada, acil servise 72 saat içerisindeki tekrar başvuran geriatrik hastaların demografik özelliklerini belirlemek amaçlandı. Ayrıca, bu hastalar içerisinde 90 günlük mortaliteye sahip olanların klinik özellikleri de saptanmaya çalışıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Ocak 2018 tarihinde ikinci basamak bir devlet hastanesinin yıllık 230.000 AS başvurusu olan acil kliniğinde retrospektif olarak gerçekleştirildi. İlk önce, çalışma periyodu içerisinde yer alan 65 yaş ve üzeri olan hasta girişleri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Bu girişlerin içerisinde, 72 saat içerisinde tekrar başvuran hastalar belirlendi ve bu hastalar veri setine dâhil edildi. Son olarak tekrar başvuru yapan hastaların başvuru tarihlerine göre ilk ve ikinci başvuruları korularak diğer tekrarlayan girişler veri setinden ayıklandı. Bu verilerde yer alan hasta adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, başvuru Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD 10) tanı kodu kayıt edildi. Ayrıca her hastanın her iki başvuru nedeni araştırılarak, başvuru nedeninin "aynı sebepten mi yoksa farklı bir sebepten mi?" kaynaklandığı not edildi. Bunun için hastaların, tek tek hastane kayıt sistemindeki

tanı kodları, konsültasyonlar ve epikrizleri kontrol edildi. Hastaların üç aylık mortalite durumları hastane otomasyonundan ulaşılabilen nüfus idaresi kimlik bilgileri sorgulama ekranından kontrol edilerek kayıt edildi.

Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olmayan hastaların kayıtları, eksik ve yanlış veriler çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca üç gün içerisindeki ikinci başvurudan sonraki girişler analize dâhil edilmedi. Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Etik Kurulundan, 2018.10.117 karar numarası ile kurul onamı alındı.

## Veri Analizi

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 21 ve MedCalc® Versiyon 15.8 kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli veriler ortanca ve çeyrek aralıklar (IQR) olarak belirtildi. Kategorik veriler frekans ve yüzdeler olarak belirtildi. İki grup arasındaki normallik analizi Shapiro-Wilk analizi ile yapıldı. Sürekli veriler içeren ikili gruplar arasındaki fark Mann-Whitney testi ile bakıldı. Kategorik veriler Pearson's  $\chi^2$  veya Fisher's exact testi ile karşılaştırıldı. Kritik  $\alpha$  değeri .05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma süresi boyunca AS'e 1422 geriatrik hasta başvurusu oldu. Tüm geriatrik hastalar içerisinde 85 (%6) hasta 72 saat içerisinde tekrar AS'e başvurdu. Bu hastaların %54.1'i kadındı ve hastaların ortanca yaşı 74'tü (IQR 70-80). Hastaların %37.6'sı ilk bir gün içerisinde AS'e tekrar başvurdu, %44.7'si ikinci günde, %17.6'sı ise son günde başvurdu.

Tekrar başvuru yapan geriatrik hastaların %77.6'sı (n=66) benzer şikâyetler ile AS'e başvurdu. Hastaların çalışma periyodu boyunca ilk başvuruları içerisinde en sık gözlenen başvuru şikâyetleri; kas iskelet bozuklukları %15.3 (n=13), esansiyel hipertansiyon %15.3 (n=13), dispne %12.9 (n=11), karın ağrısı %10.6 (n=9) ve akut üst solunum yolu enfeksiyonuydu %10.6 (n=9) (Tablo 1). Tekrar başvuruları içerisinde en sık gözlenen şikâyetler ise; dispne %25.9 (n=22), esansiyel hipertansiyon %11.8 (n=10), kas iskelet bozuklukları %10.6 (n=9) ve bulantı/kusma idi %9.4 (n=8). Tekrar başvuruları farklı tanımlarla gerçekleşen hastaların 90

günlük mortalite oranları, aynı tanı ile başvuranlara göre daha yüksek izlense de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%26,3 ve %13,6; sırasıyla).

Tablo 1. Acil servise başvuran 65 yaş ve üzeri hastaların ilk ve üç gün içerisindeki başvuru şikâyetleri

İlk başvuru			İkinci başvuru		
	n	%		n	%
Kas iskelet bozuklukları	13	15,3%	Dispne	22	25,9%
Esansiyel hipertansiyon	13	15,3%	Esansiyel hipertansiyon	10	11,8%
Dispne	11	12,9%	Kas iskelet bozuklukları	9	10,6%
Karın ağrısı	9	10,6%	Bulantı ve kusma	8	9,4%
Akut üst solunum yolu enfeksiyonu	9	10,6%	Göğüs ağrısı	5	5,9%
Göğüs ağrısı	5	5,9%	Karın ağrısı	5	5,9%
Baş dönmesi (Vertigo)	4	4,7%	Akut Ağrı	5	5,9%
Bulantı ve kusma	4	4,7%	Üriner semptomlar	2	2,4%
Senkop ve bayılma	3	3,5%	Ateş	2	2,4%
Ateş	2	2,4%	Senkop ve bayılma	1	1,2%
Akut ağrı	2	2,4%	Baş dönmesi (Vertigo)	1	1,2%
Üriner şikâyetler	2	2,4%	Akut üst solunum yolu enfeksiyonu	1	1,2%
Diğer	8	9,4%	Diğer	9	10,6%

Tekrar başvurular içerisinde kısa dönem mortalite sonuçlarına bakıldığında, hastaların %16.5'inde (n=14) 90 gün içerisinde mortalite izlendi. Mortalite izlenen grubun ortanca yaşı (77 [IQR 70-79]) ile mortalite izlenmeyen grubun ortanca yaşı (74 [IQR 70-80]) arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2). Karın ağrısı (%21.4), göğüs ağrısı (%21.4), dispne (%14.3) ve senkop (%14.3) mortalite izlenen gruptaki en sık başvuru şikâyetleriydi. Hipertansiyon (%18.3), kas iskelet bozuklukları (%18.3), dispne (%12.7) ve üst solunum yolu enfeksiyonları (%12.7) ise mortalite izlenmeyen gruptaki en sık şikâyetlerdi.

## TARTIŞMA

Çalışmalarda, taburculuktan sonra AS'e farklı erken tekrar başvuru süreleri (2-30 gün) kullanılmış

olsa da, yazarların çoğunluğu ilk 72 saati erken başvuru olarak değerlendirmiştir [8]. Bu çalışmada da bu süre referans olarak kullanılmıştır. Geriatrik hastaların ilk 72 saat içerisindeki tekrar başvuru oranlarına bakıldığında, Duseja ve ark. [9] yaptığı çok merkezli bir çalışmada bu hastaların %4,1'inin tekrar AS'e başvurduğu görülmüştür. Bu hastaların %12'sinin ise tekrar başvurularını ilk başvurduğu merkez yerine başka bir AS'e yaptığı rapor edilmiştir. Lowthian ve ark. [10] yaptığı çalışmada ise bu hastaların ilk 7 gün içerisindeki tekrar başvuru oranları %7,8'dir. Moons ve ark. [11] ilk 14 gün içerisindeki tekrar başvuru oranını ise %10 olarak belirtmiştir. Bu çalışmada geriatrik hastalarda ilk 3 gün içerisinde tekrar başvuru oranı diğer çalışmalara oranla bir miktar daha yüksek olarak (%6) görüldü.

Tablo 2. Acil servise tekrar başvuran geriatrik hastaların 90 günlük mortalite karşılaştırması

	Mortalite (+) n=14	Mortalite (-) n=71	P
Yaş, median (IQR)	77 (70-79)	74 (70-80)	0.313
Cinsiyet, erkek n(%)	8 (%57.1)	31 (%43.7)	0.355
Başvuru şikâyeti <sup>a</sup> , n(%)			0.002
Esansiyel hipertansiyon	0(0)	13 (%18.3)	
Kas iskelet bozuklukları	0(0)	13 (%18.3)	
Dispne	2 (%14.3)	9 (%12.7)	
Üst solunum yolu enfeksiyonu	0(0)	9 (%12.7)	
Karın ağrısı	3 (%21.4)	6 (%8.5)	
Bulantı kusma	0(0)	4 (%5.6)	
Baş dönmesi	0(0)	4 (%5.6)	
Akut ağrı	0(0)	2 (%2.8)	
Ateş	0(0)	2 (%2.8)	
Göğüs ağrısı	3 (%21.4)	2 (%2.8)	
Üriner şikâyetler	0(0)	2 (%2.8)	
Senkop	2 (%14.3)	1 (%1.4)	
Diğer	4 (%28.6)	4 (%5.6)	

<sup>a</sup> Acil servise yapılan ilk başvurular.

Tekrar başvuru yapan geriatrik hastaların ortanca yaşları çalışmalar arasında benzerlik göstermektedir ve sıklıkla 74-77 yaş aralığındadır. Bu başvuruların yarısından fazlası ise kadın hastalar tarafından gerçekleştirilmektedir, %54-56 [10,11]. Bu

çalışmada da kadın hastaların oranı %54 idi, ortanca yaş ise literatürle uyumlu olarak 74 olarak saptandı.

Erişkinlerde AS başvurularını içeren bir çalışmada, tekrar başvuruların %30'unun ilk 24 saatte gerçekleştiği, %43,6'sının ikinci gün ve %26,4'nün ise 3.gün gerçekleştiği belirtilmiştir [12]. Çalışmamızda erişkin yaş grubu ile benzer şekilde, tekrar başvuruların yaklaşık 1/3'ünün ilk 24 saatte gerçekleştiği görüldü.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, erişkin hastaların ilk beş gün içerisinde %85,8'inin aynı şikayet ile ikinci kez, %9,7'sinin ise üçüncü kez bir hekime tekrar başvurduğu belirtilmiştir [13].

Çok merkezli erişkin yaş grubunu içeren bir çalışma göstermiştir ki, aynı veya başka bir merkeze yapılan tekrar başvuruların %89'u aynı tanı nedeniyle gerçekleşmektedir [9]. İlk 6 ay içerisindeki geriatrik tekrar başvuruları inceleyen bir çalışmada, ilk 30 gün içindeki tekrar başvuruların anlamlı olarak sonraki dönemlere kıyasla daha çok aynı tanı nedeni olduğu rapor edilmiştir [5]. Bu çalışmada aynı tanı nedeniyle tekrar başvuru oranı %77 olarak yüksek oranda saptandı. Ayrıca, farklı veya aynı tanı ile tekrar başvuran geriatrik hastaların 90 günlük mortalite oranları arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tekrarlayan başvuru yapan geriatrik hastaların en sık başvuru nedenleri arasında göğüs ağrısı, bayılma, eklem ağrıları, vertigo ve karın ağrısı rapor edilmiştir [10]. Erişkin tekrar başvurularını inceleyen bir çalışmada ise üç gün içindeki başvuru şikâyetleri arasında anlamlı olarak kalp hastalıkları, viral enfeksiyonlar ve karın ağrısı daha yüksek çıkmıştır [14]. Dispne, kas iskelet ve hipertansif şikâyetler bu çalışmada hem ilk hem de tekrarlayan başvurudaki en sık şikâyetlerdi.

Erişkin nontravmatik hastaların 72 saat içerisindeki tekrar başvuruları ve sonrasında yatışını içeren bir çalışmada, hastane içi mortalite oranı %7 olarak saptanmış. Alt grup analizinde ise yüksek mortalite oranları geriatrik grupta daha yüksek bulunmuştur [15]. De Gelder ve ark. [4] yaptığı bir çalışmada, 30 gün içinde AS'e tekrar başvuran geriatrik hastalarda 90 günlük fonksiyonel azalma veya mortalite iki kat daha fazla rapor edilmiştir. Friedmann ve ark. [3] yaptığı çalışmada ise AS'ten taburcu olan hastaların 90 gün içerisinde

tekrar başvuru, hastaneye yatış veya mortalite oranı %27 olarak görülmüştür. Bu çalışmada 90 günlük mortalite oranı, tekrar başvuru yapan geriatrik hastalarda %16,5 olarak gözlemlendi. Ayrıca literatürde bu süre içerisindeki mortalite oranını veren yeterli çalışma olmadığı gözlemlendi. Aynı acil serviste yapılan 65 yaş ve üzeri tüm hasta başvurularını içeren bir çalışmada 90 günlük mortalite oranının %10,9 olduğu rapor edilmiştir [16]. Bu oran, tekrar başvuru yapan geriatrik hastaların mortalite oranına göre çok daha düşüktür.

Karın ağrısı ve göğüs ağrısı, mortalite izlenen hasta grubunun yaklaşık yarısında başvuru şikâyeti olarak izlendi. Bu oran mortalite izlenmeyen hasta grubuna göre oldukça yüksekti. Bu iki şikâyet genel olarak çok yaygın bir tanı spektrumunu kapsasa da, özellikle geriatrik grupta kardiyovasküler, pulmoner ve gastrointestinal sistem açısından hayatı tehdit edici durumları içerebilmektedir. Bu açıdan, acil servislerde çalışan hekimlerin yaşlı hastalarda bu şikâyetin tekrar başvurularında ölümcül olabileceğini akıllarında tutmaları uygun olacaktır.

**Kısıtlılıklar:** Retrospektif dizayn birçok çalışmada verilerin güvenilirliğini düşürebilmektedir. Bu durum, her hastanın başvuru bilgilerinin epikriz veya konsültasyonlar vasıtasıyla doğrulanmasıyla aşılma çalışılmıştır. Diğer kısıtlılıklar ise çalışmanın tek merkez olması ve çok uzun süre hastaların takip edilememesidir.

Sonuç olarak, geriatrik hastaların AS'e tekrar başvuru oranları literatür verileri ile kıyaslandığında bir miktar daha yüksek izlenmiştir. Hastaların çoğunluğunun ilk üç gün içindeki tekrar başvuru nedenleri ilk başvuruları ile benzer nedenlerle gerçekleşmektedir. Kısa dönem mortalite sonuçlarına bakıldığında, tekrar başvuru yapan her altı hastadan birinde 90 gün içerisinde mortalite gerçekleşmektedir. Dolayısıyla 72 saat içerisindeki tekrar başvurularında mortalite riski olabilecek faktörler akılda tutulmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

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

## KAYNAKLAR

1. Han CY, Chen LC, Barnard A, et al. Early Revisit to the Emergency Department: An Integrative Review. *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association* 2015;41(4):285-95. PMID: 25618557
2. McCusker J, Healey E, Bellavance F, Connolly B. Predictors of Repeat Emergency Department Visits by Elders. *Academic Emergency Medicine* 1997;4(6):581-8. PMID: 9189191
3. Friedmann PD, Jin L, Karrison TG, et al. Early revisit, hospitalization, or death among older persons discharged from the ED. *The American journal of emergency medicine* 2001;19(2):125-9. PMID: 11239256
4. Gelder J, Lucke JA, Groot B, et al. Predictors and Outcomes of Revisits in Older Adults Discharged from the Emergency Department. *Journal of the American Geriatrics Society* 2018;66(4):735-41. PMID: 29489015
5. McCusker J, Cardin S, Bellavance F, Belzile E. Return to the emergency department among elders: patterns and predictors. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2000;7(3):249-59. PMID: 10730832
6. Arendts G, Fitzhardinge S, Pronk K, Hutton M, Nagree Y, Donaldson M. Derivation of a nomogram to estimate probability of revisit in at-risk older adults discharged from the emergency department. *Internal and Emergency Medicine* 2013;8(3):249-54. PMID: 23462889
7. Aslaner MA, Akkas M, Eroglu S, Aksu NM, Ozmen MM. Admissions of critically ill patients to the ED intensive care unit. *The American journal of emergency medicine* 2015;33(4):501-5. PMID: 25737412
8. Hocagil AC, Bildik F, Kilicaslan I, et al. Evaluating Unscheduled Readmission to Emergency Department in the Early Period. *Balkan medical journal* 2016;33(1):72-9. PMID: 26966621
9. Duseja R, Bardach NS, Lin GA, et al. Revisit rates and associated costs after an emergency department encounter: a multistate analysis. *Annals of internal medicine* 2015;162(11):750-6. PMID: 26030633
10. Lowthian J, Straney LD, Brand CA, et al. Unplanned early return to the emergency department by older patients: the Safe Elderly Emergency Department Discharge (SEED) project. *Age and Ageing* 2016;45(2):255-61. PMID: 26764254
11. Moons P, De Ridder K, Geyskens K, et al. Screening for risk of readmission of patients aged 65 years and above after discharge from the emergency department: predictive value of four instruments. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine* 2007;14(6):315-23. PMID: 17968196
12. Bicakci S, Bicakci N, Duman A, Atilla R. Characteristics of recurrent emergency department visits within 72 hours of visits for the same or related complaints. *Med Science* 2016;5(4):937-40. doi: 10.5455/medscience.2016.05.8473
13. Akyol C, Oktay C, Hakbilir O, Akyol AJ, Tür FÇ. Evaluation of revisits to an emergency department. *Turk J Emerg Med* 2006;6(3):108-116. [Article in Turkish]
14. Chan AH, Ho SF, Fook-Chong SM, Lian SW, Liu N, Ong ME. Characteristics of patients who made a return visit within 72 hours to the emergency department of a Singapore tertiary hospital. *Singapore medical journal* 2016;57(6):301-6. PMID: 27353286
15. Cheng S-Y, Wang H-T, Lee C-W, Tsai T-C, Hung C-W, Wu K-H. The characteristics and prognostic predictors of unplanned hospital admission within 72 hours after ED discharge. *The American journal of emergency medicine* 2013;31(10):1490-4. PMID: 24029494
16. Aslaner MA, Baykan N, Doğan NÖ, Ziyen M. Documentation and standardization of altered mental status. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2019; 26(5):299-308. DOI: 10.1177/1024907918799237

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
**Aslaner MA. Acil Servise Geriatrik Hastaların 72 Saat İçerisindeki Tekrar Başvuruları. Acta Med. Alanya 2019;3(3):267-271. Turkish doi:10.30565/medalanya.562963**



## Preliminary outcome of the repair of distal biceps tendon acute rupture with modified double incision technique

Akut distal biceps tendon rüptüründe modifiye çift insizyonla tamir tekniğinin erken sonuçları.

Gökhan Bülent Sever<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>. Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD. Gaziantep, Türkiye.

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the clinical and radiological results and complication rates of repair technique with modified double incision in patients with total rupture of distal biceps tendon.

**Patients and Methods:** Eight patients with acute distal biceps brachii tendon rupture between 2014 and 2017 underwent repair with the modified double incision technique. Unlike classical technique, sutures were sent from tuberositas radii to dorsal with the help of meniscus stitching apparatus. Tendon was attached by transosseous sutures in the area prepared in tuberositas radii. After a mean follow-up of 36.3 (13-60) months, the patients were evaluated with Mayo Elbow Performance Score (MEPS), neurological examination and x-ray examination.

**Results:** When compared with the intact side, the range of active joint motion was the same: Flexion 132.8° (120-150°), extension 0.2° (0-5°), supination 83.2° (75-90°), pronation 85° (75-90°). Mean MEPS score was 93.3 (86-100). Neurological complication, re-rupture, radioulnar synostosis (RUS) or heterotopic ossification (HO) were not observed.

**Conclusion:** The repair of the acute distal biceps brachii tendon total ruptures with a modified double incision technique has been successful in regaining the range of motion and has provided good clinical results.

**Key words:** Distal biceps tendon, rupture, double incision technique, posterior interosseous nerve, heterotopic ossification.

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı distal biceps tendonu total rüptürü olgularında modifiye çift insizyonla tamir tekniğinin klinik ve radyolojik sonuçlarını ve komplikasyon oranlarını paylaşmaktır.

**Hastalar ve Yöntemler:** 2014- 2017 tarihleri arasında akut distal biceps brachii tendon rüptürü olan 8 olguda modifiye çift insizyon tekniği ile tamir yapıldı. Klasik teknikten farklı olarak sütürler tuberositas radii'den dorsale menisküs dikiş aparatı yardımı ile gönderildi. Tendon, tuberositas radii'de hazırlanan alana transosseöz sütürler ile tespit edildi. Ortalama 36.3 (13-60) ay takip sonrasında hastalar son kontrolde Mayo Elbow Performance Score (MEPS), nörolojik muayene ve röntgen incelemesi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Sağlam tarafla karşılaştırıldığında aktif eklem hareket açıklığının aynı olduğu görüldü: Fleksiyon 132.8° (120-150°), ekstansiyon 0.2° (0-5°), supinasyon 83.2° (75-90°), pronasyon 85° (75-90°). Ortalama MEPS skoru 93.3 (86-100) saptandı. Hiç bir olguda nörolojik komplikasyon, tendon re-rüptürü, radioulnar sinostoz (RUS) veya heterotopik ossifikasyon (HO) görülmedi.

**Sonuç:** Akut distal biceps brachii tendon total rüptürlerinde modifiye çift insizyon tekniği ile tamir dirsek eklem hareket açıklığının tekrar kazanılmasında başarılıdır ve iyi klinik sonuçlara sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** Distal biceps tendon; rüptür; çift insizyon tekniği; posterior interosseöz sinir; heterotopik ossifikasyon.

Geliş Tarihi: 02.04.2019

Kabul Tarihi: 24.06.2019

Yayımlanma Tarihi:26.10.2019

\*Sorumlu Yazar : Gökhan Bülent Sever, Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD. Gaziantep, Türkiye. +905319927927, gokhanbsever@yahoo.com

ORCID:0000-0002-3096-5968

## GİRİŞ

**D**istal biceps braki tendonu total rüptürü nadir görülen bir yaralanmadır. Safran ve Graham'ın çalışmasında insidansı yılda 1.2/100000 olarak saptanmıştır [1]. Daha çok aktif orta yaş erkeklerde dominant kolda görülür. Düzenli sigara kullanımı, anabolik steroid kullanımı ve ağırlık çalışma risk faktörleridir [1-4]. Erken dönemde tube-rositas radii'ye anatomik olarak yeniden dikilmesi altın standart tedavi yaklaşımıdır. Konservatif tedavi ile supinasyon ve dirsek fleksiyon gücünde anlamlı kayıp yaşanır [5-8].

Cerrahi tamir Dobbie'nin tariflediği tek insizyon [9] veya Boyd Anderson'un tariflediği çift insizyon [10] teknikleri ile yapılmaktadır. Tek insizyonla tamir tekniğinin komplikasyon oranının yüksek olduğu görülerek çift insizyonla tamir tekniği geliştirilmiştir [10]. Morrey ise daha sonra subperiosteal yaklaşımla radioulnar sinostozun arttığını, posteriordan kası split açarak bu komplikasyonun azaltılabileceğini ileri sürmüş ve çift insizyon tekniğini modifiye etmiştir [11]. Modern fiksasyon tekniklerinin gelişmesi (sütür çapası, interference vidası, kortikal düğme aparatı) ile son on yılda anterior tek insizyonla tamir tekrar popülerize olmuştur [12,13] ancak sekonder migrasyon ve posterior interosseöz sinir hasarı riskinin ve heterotropik ossifikasyon komplikasyonunun bu tekniklerle yüksek olduğu da belirtilmiştir [14-17]. Yakın zamanlı biyomekanik çalışmalar da transosseöz yerleştirme tekniğinin kuvvetinin çapa veya vida ile tenodes tespitinden daha üstün, düğme implantı tespiti ile de benzer olduğunu göstermiştir [18-21].

Bu çalışmanın amacı akut distal biceps total rüptürlerinde çift insizyon ile anatomik transosseöz tamir tekniğinin klinik sonuçlarını, komplikasyon oranlarını paylaşmaktır. Çalışmada Morrey'in klasik modifiye çift insizyon tekniğinden farklı olarak sütürler tuberositas radii'den dorsale menisküs dikiş aparatı ile gönderilmiştir. Savunduğumuz hipotez ise minör modifikasyon uygulanmış çift insizyon tekniğinin düşük komplikasyon oranına ve başarılı sonuçlara sahip olduğudur.

**HASTALAR VE YÖNTEM:** Bu tek merkezli retrospektif çalışmada 2014-2017 tarihleri arasında hastanemizde akut distal biceps braki tendon rüptürü tanısı nedeniyle modifiye çift insizyon tekniği

ile tamir uygulanan 8 olgu değerlendirildi. Çalışma SANKO Üniversitesi Klinik Araştırmalar Çalışmaları Etik Kurulu (2019/02; 05, 04.03.2019) tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu'ndaki ilkelere uygun olarak yapıldı.

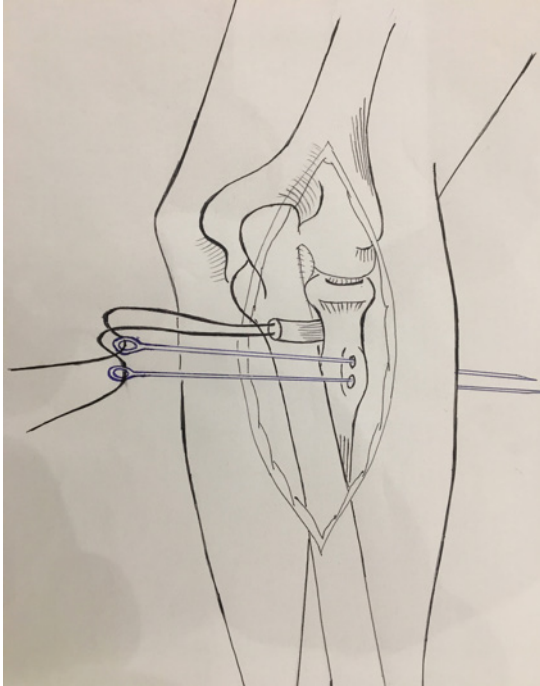
Tüm olgular aynı cerrah tarafından opere edildi. Akut travma sonrası dirsek fleksiyonunda ve supinasyonunda ağrı şikayeti ile gelen, fizik muayenede distal biceps tendonu palpe edilemeyen, manyetik rezonans görüntüleme total tendon rüptürü saptanan hastalara cerrahi tamir endikasyonu konuldu. Tüm olgularda modifiye çift insizyon tekniği ile tamir uygulandı. Klasik çift insizyon tekniğinden farklı olarak tuberositas radii'de açılan tünelden biceps tendonu ucuna bağlanan sütürler dorsale menisküs dikiş aparatı ile geçirildi. Dorsalde ulna komşuluğunda alınan sütür materyali açılan ikinci insizyondan kas split şekilde açılıp takip edilerek radius üzerinde bağlandı.

Tüm olgular 3., 6. ve 12. aylarda kontrolde görüldü, sonrasında yıllık takibe alındı. Olgular ortalama 36.3 (13-60) ay takip edildiler. Olguların demografik verileri, rüptür sonrası cerrahiye kadar geçen zaman ve erken dönem komplikasyonları dosyaları taranarak elde edildi. Olgular çalışmaya alınmadan önce poliklinik kontrolüne çağrılarak son muayeneleri yapıldı. Son kontrolde olgular eklem hareket açıklığı, klinik skorlama, nörolojik muayene, röntgen incelemesi ile değerlendirildi. Klinik skorlama için Mayo Elbow Performance Score (MEPS) kullanıldı. Radyolojik görüntüleme ön arka ve yan dirsek grafileri çekildi ve geç komplikasyon (Heterotrophic Ossification (HO), Radioulnar Synostosis (RUS) varlığı araştırıldı.

**Cerrahi teknik:**

Tüm olgularda cerrahi genel anestezi altında yapıldı. Supin pozisyonda yatan hastalara yüksek kol turnikesi takıldı ve dirsek ameliyata hazırlandıktan sonra modifiye çift insizyon transosseöz tespit tekniği ile tamir uygulandı. Cerrahiye anterior insizyonla başlandı. Lateral antebraial kutanöz sinir görülerek korundu. Rüptüre olmuş biceps tendonu bölgede oluşan hematoma ve tendon kabarıklığı yardımıyla bulundu. Tendona bunnell tekniğine uygun 2 numara etibond ile sütürasyon uygulandı. Rüptüre olmuş tendonun tüneli takip edilerek tuberositas radii'ye ulaşıldı. Tuberositas radii'den 0,5x1 cm kemik pencere açılarak, bu

pencerenin içinden ikinci kortekse drill yardımı ile iki adet delik açıldı. Delikler drill yardımı ile ön kol supinasyonda iken ulnar kemiğe doğru 30 derece açıyla açıldı. Açılan deliklerden ön kol supinasyonda iken menisküs inside-out dikiş tekniğinde kullanılan nitinol yapıda dikiş teli yardımı ile sütür uçları drilleme ile aynı açıda ön kol dorsaline taşındı (Şekil1). Ön kol pronasyona alınarak dorsalden dikişlerin çıkış yerinin ulnar tarafına açılan mini insizyon ile girildi, ipler takip edilip kas split şeklinde açılarak radiusta drill yardımı ile açılmış deliklere ulaşıldı. İpliklerden traksiyon uygulanıp biceps tendonu tuberistas radii üzerinde açılan pencereye oturtuldu ve dorsalde ipler radius üzerinde gergin şekilde bağlandı. Stabilite kontrolü sonrası katlar kapatılıp dirsek 100 derece fleksiyonda, nötral ön kol rotasyonunda atele alınarak ameliyat sonlandırıldı .



Şekil 1: Rüptüre olmuş distal biceps tendonunun tespitinde kullanılacak sütürün önkol dorsaline menisküs dikiş aparatı yardımı ile taşınması.

Postoperatif dönemde 3 günde bir pansuman uygulandı. Onbeşinci gün dikiş materyalleri alındı. Dört hafta boyunca aynı atel kullanıldı, herhangi bir brace veya fizik tedavi uygulanmadı. Dördüncü hafta sonunda atel çıkarılarak fleksiyon, ekstansiyon ve aktif supinasyon egzersizleri başlandı. Altı hafta sonra kontrolde görülen olgulardan eklem hareket açıklığında yetersizlik görülenler fizik tedavi kliniğine yönlendirildi. Spor aktivitelerine 3 ay sonra izin verildi. Heterotropik ossifikasyonu

önlemek amaçlı tüm olgularda 10 gün boyunca indometazin 50 mg günde iki kez verildi. Gastrointestinal yan etkileri önlemek amaçlı indometazinle beraber proton pompa inhibitörü de verildi.

İstatistiksel yöntem: Tanımlayıcı istatistik olarak; ölçümle belirtilen sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma veya medyan, min-maks değerler; nitel değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir.

#### BULGULAR:

Tüm olgular erkekti ve olguların ortalama yaşı 53.6 (44-68) idi. Olgular ortalama 5 (1-16) gün sonra opere edildiler. 7 olguda sağ, 1 olguda sol dirsek etkilenmişti. Hepsisi dominant koldu.

Ortalama 36,3 (13-60) ay sonraki takiplerinde hastaların ortalama dirsek fleksiyonu 132.8° (120-150°), dirsek ekstansiyonu 0.2° (0-5°), ön kol supinasyonu 83.2° (75-90°), pronasyonu 85° (75-90°) saptandı. Bu eklem hareket açıklıkları sağlam tarafla benzerdi (Şekil 2a,2b).

A

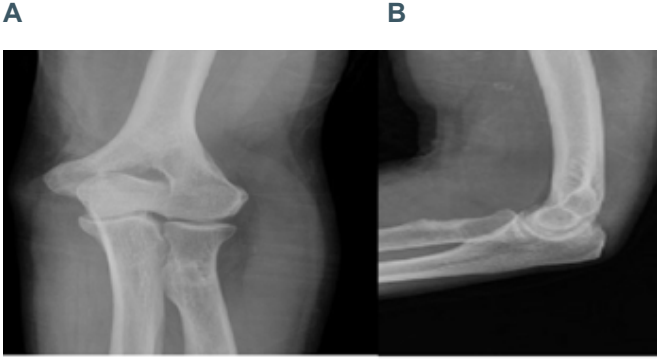
B



Şekil 2. (a) 60 yaşında erkek hastanın opere sağ dirseğinin 60 ay sonraki dirsek eklemi ekstansiyon hareket açıklığı. (b) 60 yaşındaki erkek hastanın opere sağ dirseğinin 60 ay sonraki dirsek eklemi fleksiyon hareket açıklığı.

Son kontrolde ortalama MEPS değeri 93.3 (86-100) olarak saptandı. Olguların son kontrolde çekilen ön arka ve yan dirsek grafilerinde HO veya RUS saptanmadı (Şekil 3a, 3b).

Hiç bir olguda geçici veya kalıcı posterior interosseöz sinir, lateral antebrakial sinir hasarı görülmedi. Hiç bir olguda postoperatif enfeksiyon, tendon re-rüptürü ve radioulnar sinostoz saptanmadı.



Şekil 3. (a) Biceps braki distal tendon tamiri yapılmış hastanın postoperatif 60. ayda ön arka planda çekilmiş dirsek grafisi. (b) Biceps braki distal tendon tamiri yapılmış hastanın postoperatif 60. ayda lateral planda çekilmiş dirsek grafisi.

### TARTIŞMA:

Bu retrospektif tek merkezli çalışmada ortalama 36,3 (13-60) ay takip sonrası modifiye çift insizyonla tamir yapılan olgularda mükemmel eklem hareket açıklığı ve iyi MEPS 93.3 (86-100) klinik skorları saptanmıştır. Tendon re-rüptürü, enfeksiyon, radioulnar sinostoz, heterotropik ossifikasyon, lateral antebrakial cutanöz sinir hasarı, radial duysal sinir hasarı, yüzeysel enfeksiyon, derin enfeksiyon, posterior interosseöz sinir hasarı görülmemiştir. Çalışmamızın sonuçları modifiye çift insizyon tekniğinin başarılı sonuçları olan bir teknik olduğunu desteklemektedir.

Çalışmanın eksik yönü olgu sayısının az olmasıdır. Distal biceps tendon rüptürünün nadir görülen bir durum olması bu durumun sebeplerindedir. Literatüre bakıldığında çift insizyon tekniği ile ilgili en fazla hasta sayısı içeren çalışma 78 olgu ile MAYO klinik merkezlidir [20]. Hasta sayısının az olması sebebi ile karşılaştırmalı çalışma yapmamız mümkün olmamıştır. Modifiye çift insizyon tekniği ile diğer teknikleri karşılaştırabilen, çok olgu sayılı ve çok merkezli çalışmalar literatüre ek katkı sağlayabilir. Bu çalışmada ise amacımız modifiye çift insizyon tekniği kullanarak tedavi ettiğimiz olguların klinik ve radyolojik sonuçlarını ve bu tekniğin uygulanabilirliğini tartışmaktır.

Distal biceps tendon rüptürlerinde cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında konservatif tedavi uygulanan olgularda güç kaybı ve dirsek fleksiyon ve supinasyon kuvvetinde azalma olduğu belirtilmiştir (5-8). Konservatif tedavi yaşlı, kooperasyonu yetersiz ve medikal olarak cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda tercih edilebilir [8]. Cerrahi

tedavi altın standarttır ve tuberositas radii'ye anatomik tamir tercih edilir. Anatomik tamir ilk olarak Henry'nin tanımladığı extensile volar yaklaşımla yapılmış ve yüksek nörolojik komplikasyon oranları bildirilmiştir [22]. Bunun üzerine 1961'de Boyd ve Anderson tarafından çift insizyon tekniği tarif edilmiştir [10]. Çift insizyon tekniğini daha sonra Morrey modifiye etmiş ve posteriordan kası split şekilde açarak radiulnar sinostoz komplikasyon sıklığını azaltmayı hedeflemiştir [11]. Morrey'in modifiye ettiği çift insizyon tekniği ile yapılmış, sinir komplikasyonlarının az olduğu ve başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar literatürde yerini almıştır [20,23,24]. Morrey'in tekniğinde anterior insizyonla girilip tuberositas radii'de tendonun oturacağı yer hazırlandıktan sonra tuberositas radii medialinden klemp yardımı ile posteriora ulaşıp klempin ucunun ulaştığı yerden insizyon açılmakta ve bu insizyondan kası split şekilde açılarak radius proksimaline ulaşılmaktadır. Loop (çengel) şekline getirilen sütür yardımı veya sütür taşıma aparatı ile ve radiusa yapılan rotasyon hareketleri ile tuberositas radii'de drill ile açılan deliklerden tendon ucu sütürleri dorsale alınmaktadır. Sütür uçları dorsalden çekilerek tendon tuberositas radii'deki hazırlanan alana oturtulup ve dorsalde düğümlenerek tendon anatomik yerine transosseöz fikse edilmektedir. Çalışmamızda teknik farklılık olarak tuberositas radii'de tendonun oturtulacağı yatak üzerinde açılan deliklerden tendon dorsale menisküs dikiş iğnesi ile direk olarak yatak üzerine açılan deliklerden geçirilmiş ve sütürlerin çıkış yerinin ulnar tarafından açılan insizyonla kası split şekilde açılıp ipleri takip ederek radius proksimaline ulaşılmış ve taşıyıcı kullanılmadan tendon sütürleri dorsale alınmıştır. Böylece doku hasarı azaltılmıştır. Doku hasarının az olması, RUS ve HO gelişmesini önlemiş olabilir. Bu teknikte eleştirilebilecek kısım drilllemenin tuberositas radii'deki hazırlanan alandan yapılması ve menisküs dikiş aparatı ile sütürler dorsale taşınırken posterior interosseöz sinir (PIS) hasarı riskinin artma ihtimali olabilir. Yapılan anatomik bir çalışmada ön kol supinasyonda iken 30 derece ulnar tarafa yönelerek drilllemenin PIS'den 5mm uzaklaşma sağladığını göstermiştir [25]. Çalışmada kullandığımız teknikte menisküs dikiş aparatının düz bir yapı olması sütür uçlarını dorsale geçirirken yönelimi ayarla-

makta kolaylık sağlar. Bu aletin kullanımı klemp kullanımına göre daha kolaydır. Bu durumda nörolojik komplikasyonları (posterior interosseöz sinir hasarı) önlemede teknik avantaj sağlayabilir.

Kodde ve arkadaşlarının bildirdiği distal biceps tendon rüptürlerinin anatomik rekonstrüksiyon metodu ile ilgili makalede çift insizyon ve kemik tünelde transosseöz tespit fiksasyonu tekniğinin komplikasyon oranının çok az olduğu ve tek insizyon tekniğine göre çok daha az komplikasyon görüldüğü belirtilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda da komplikasyon görülmemesi çift insizyon tekniğinin komplikasyonunun az olduğunu destekler ve literatürle uyumludur. Komplikasyonun hiç görülmemesi menisküs dikiş iğnesi ile sütürleri dorsale taşıma tekniğinin doku travmatizasyonunu azaltarak geç komplikasyonu önlemede rolü olabileceğini düşündürür. Menisküs dikiş iğnesinin düz yapısından dolayı yönelimin ayarlanıp posterior interosseöz sinirden uzaklaşıp sinir komplikasyonunu önlemede rolü olduğu savunulabilir.

**Kısıtlılıklar:** Olgu sayısının az olması bu çalışma için dezavantajdır ancak karşılaştırmalı olgu sayısının fazla olduğu çalışmalar ile bu görüşler desteklenebilir.

**Sonuç:** Distal biceps tendonu rüptürlerinde çift insizyon tekniği ile anatomik tamir güvenli, komplikasyon oranı az ve sonuçları iyi olan bir tekniktir. Sütür materyalinin radiusta açılan pencereden dorsale menisküs dikiş iğnesi ile geçirilmesi çift insizyonla tamir tekniğini kolaylaştırıp komplikasyon oranlarını azaltmaya yardımcı olabilir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

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

#### KAYNAKLAR

1. Safran MR, Graham SM. Distal biceps tendon ruptures: incidence, demographics, and the effect of smoking. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Nov; (404):275-83. PMID: 12439270
2. D'Alessandro DF, Shields CL Jr, Tibone JE, Chandler RW. Repair of distal biceps tendon ruptures in athletes. *Am J Sports Med.* 1993;21(1):114-9. PMID: 8427351
3. Davis WM, Yasiine Z. An etiological actor in tear of the distal tendon of the biceps brachii; report of two cases *J Bone Joint Surg Am.* 1956;38-A(6):1365-8. PMID:13376661
4. Visuri T, Lindholm H. Bilateral distal biceps tendon avulsions with usage anabolic steroids. *Med sci Sports Exerc.* 1994 Aug;26(8):941-4. PMID: 7968426
5. Baker BE, Bierwagen D. Rupture of the distal tendon of the biceps brachii. Operative

- versus non-operative treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 1985;67(3):414-7. PMID: 3972865
6. Chillemi C, Marinelli M, de Cupis V. Rupture of the distal biceps brachii tendon: conservative treatment versus anatomic reinsertion- clinical and radiological evaluation after 2 years. *Arch orthop Trauma surg.* 2007 oct;127(8):705-8. PMID:17468875
7. Watson J.N, Vincent M. Moretti, Leslie Schwindel, Mark R. Hutchinson. Repair Techniques for Acute Distal Biceps Tendon Ruptures: A Systematic Review. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:2086-90 PMID: 25520343
8. Ward JP, Shrece MC, Youm T, Strauss E.J. Ruptures of the distal biceps tendon. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases.* 2014;72(1):110-9 PMID:25150334
9. Dobbie RP. Avulsion of the lower biceps brachii tendon: analysis of fiftyone previously unreported cases. *Am J Surg.* 1941;51(3):662-83. doi:10.1016/S0002-9610(41)90203-9
10. Boyd HB, Anderson LD. A method for reinsertion of the distal biceps brachii tendon. *J Bone Joint Surg am.* 1961 ;43(7):1041-3. doi:10.2106/00004623-196143070-00012
11. Morrey BF. Distal biceps tendon rupture. In: Morrey BF, editör. *Master techniques in orthopaedic surgery: the elbow.* 2nd edition Lippincott Williams&Wilkins:2002. P,173-91. ISBN 0-7817-1991-7.
12. El-Hawary R, Macdermid JC, Faber KJ, Patterson SD, King GJ. Distal biceps tendon repair; comparison of surgical techniques. *J Hand Surg Am.* 2003;28(3):496-502. PMID:12772111
13. Barlow JD, McNeilan RJ, Speeckaert A, Beals CT, Awan HM. Use of a bicortical button to safely repair the distal biceps in a two insizyon approach; a cadaveric analysis. *J Hand Surg Am.* 2017;42(7):570-76. PMID: 28434835
14. Peeters T, Ching-Soon NG, Jansen N, Sneyers C, Declercq G, Verstreken F. Functional outcome after repair of distal biceps tendon ruptures using the endobutton technique. *J Shoulder Elbow surg* 2009;18:283-7. PMID:19101177
15. Balabaud L, Ruiz C, Nonnenmacher J, Seynaeve P, Kehr P, Rapp E. Repair of distal biceps tendon ruptures using a suture anchor and an anterior approach. *J Hand Surg Br* 2004;29:178-82. PMID:15010168
16. Lo EY, Li CS, Van den Bogaerde JM. The effect of drill trajectory on proximity to the posterior interosseöz nerve during cortical button distal biceps repair. *Arthroscopy* 2011;27:1048-54. PMID:21705171
17. Kodde IF, Baerveldt RC, Mulder PG, Eygendaal D, Van den Bekerom MP. Refixation techniques and approaches for distal biceps tendon ruptures: a systematic review of clinical studies. *J Shoulder Elbow Surg* 2016;25:29-37. PMID: 26709117
18. Berlet GC, Johnson JA, Milne AD, Patterson SD, King GJ. Distal biceps brachii tendon repair . In vitro biomechanical study of tendon reattachment. *Am J Sports Med* 1998;26:428-32. PMID: 9617408
19. Idler CS, Montgomery WH3rd, Lindesey DP, Badua PA, Wayne GF, Yerbi SA. Distal biceps tendon repair; a biomechanical comparison of intact tendon and 2 repair techniques. *Am J Sports Med* 2006;34:968-74. PMID:16476918
20. Kettler M, Tingard MJ, Lunger J, Kuhm V. Reattachment of the distal tendon of biceps factors affecting the failure strenght of the repair. *J Bone Joint Sur Br* 2008;90:103-6. PMID:18160510
21. Mckey MD, Hirji R, Schmith EH, Wild LM, Waddell JP. Patient orient functional outcome after repair of distal biceps tendon ruptures using a single- incision technique. *J Shoulder Elbow surg* 2005;14(3):302-6. PMID:15889030
22. Meherin JM, Kilgore ES. The treatment of ruptures of the biceps brachii tendon. *Am J Surg.* 1960;99:636-40. doi: 10.1016/0002-9610(60)90006-4
23. Hartman MW, Merten SM, Steinmann SP. Mini open 2 incision technique for repair of a distal biceps tendon ruptures. *J Shoulder Elbow Surg* 2007;16:616-20. PMID:17493838
24. Barret H, Winter M, Olivier G, Saliken D, Gauci MO, Bronsard N. Double incision repair technique with immediate mobilization for acute distal biceps tendon ruptures provides good results after 2 years in active patients. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019 ;105(2):323-28. PMID:30528138
25. Saldua N, Carney J, Dewing C, Thompson M. The effect of drilling angle on posterior interosseöz nerve safety during open and endoscopic anterior single-incision repair of the distal biceps tendon. *Arthroscopy.* 2008;24(3):305-10 PMID:18308182

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Sever GB. Clinical And Radiological Results of The Repair of Distal Biceps Tendon Acute Rupture With Modified Double Incision Technique. Acta Med. Alanya 2019;3(3):272-277. Turkish doi:10.30565/medalanya.548465

## Early and Late Anatomical and Functional Comparison of Temporal Muscle Fascia and Conchal Cartilage Usage as Myringoplasty Graft Material

Miringoplastide Greft Materyali Olarak Temporal Kas Fasyası ve Konkal Kıkırdak Kullanımının Erken ve Geç Dönem Anatomik ve Fonksiyonel Karşılaştırılması

İsmail Güler<sup>1\*</sup>, Deniz Baklacı<sup>2</sup>, İhsan Kuzucu<sup>3</sup>, Rauf Oğuzhan Kum<sup>1</sup>, Müge Özcan<sup>1</sup>

1.Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye

2.Kabramankazan Devlet Hastanesi, Ankara, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Türkiye

3.Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Aksaray, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to compare the early and long-term anatomic and functional results of temporalis muscle fascia (TMF) and conchal cartilage (CC) grafts in myringoplasty operations for the repair of subtotal tympanic membrane perforations.

**Materials and Methods:** A total of 110 myringoplasty patients who were operated between April 2016 and April 2018 were included in the study. Age, gender, graft material (TMF/CC), preoperative and postoperative hearing levels, graft success and functional success (air-bone gap <10 dB) were recorded for each patient.

**Results:** There was no significant difference between the TMF (93.5%) and CC (93.8%) groups in terms of early graft success. ( $p = 0.966$ ). There was no significant difference between the TMF (85.5%) and CC (91.7%) groups in terms of long-term graft success. ( $p = 0.319$ ). There was no significant difference between TMF (87.1%) and CC (85.4%) groups in terms of early functional success. ( $p = 0.799$ ). There was no significant difference between the TMF (82.3%) and CC (83.3%) groups in terms of long-term functional success. ( $p = 0.882$ ).

**Conclusion:** The results of our study showed that TMF and CC grafts had similar success rates in the early period. Concha cartilage can be preferred in primary myringoplasties due to the high rate of late graft success and no negative effect on hearing.

Keywords: myringoplasty, temporalis muscle fascia, conchal cartilage

### ÖZ

**Amaç:** Timpanik membran perforasyonlarının onarımı için uygulanan miringoplasti ameliyatlarında temporal kas fasyası (TKF) ve konkal kıkırdak (KK) greftlerinin erken ve geç dönem anatomik ve fonksiyonel sonuçları karşılaştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya kliniğimizde Nisan 2016 - Nisan 2018 tarihleri arasında opere edilen toplam 110 miringoplasti hastası dahil edildi. Her hasta için yaş, cinsiyet, greft materyali (TKF/KK), preoperatif ve postoperatif işitme seviyeleri, greft başarısı ve fonksiyonel başarı (hava-kemik aralığı < 10 dB) kaydedildi.

**Bulgular:** Erken dönem greft başarısı açısından TKF (%93.5) ve KK (%93.8) grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.966$ ). Geç dönem greft başarısı açısından TKF (%85.5) ve KK (%91.7) grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.319$ ). Erken dönem fonksiyonel başarı açısından TKF (%87.1) ve KK (%85.4) grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.799$ ). Geç dönem fonksiyonel başarı açısından TKF (%82.3) ve KK (%83.3) grupları arasında anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.882$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonucu TKF ve KK greftlerinin erken dönemde benzer başarı oranlarına sahip olduğunu gösterdi. Konkal kartilaj, geç dönem greft başarısı oranının yüksek olması ve işitme üzerinde olumsuz bir etkisi olmaması nedeniyle primer miringoplastide güvenle tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: miringoplasti; temporal kas fasyası; konkal kıkırdak

Geliş Tarihi: 30.04.2019

Kabul Tarihi: 31.08.2019

Yayımlanma Tarihi:26.10.2019

\*Sorumlu yazar: İsmail Güler, Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye e-mail:dr.ismailguler@gmail.com Tel:05334068151

ORCID: 0000-0001-6093-6757

## GİRİŞ

Miringoplasti, timpanik membran (TM) perforasyonunun cerrahi onarımıdır. Literatürde TM perforasyonunun onarımı ilk kez 1878'de Berthold [1] tarafından tanımlanmış, "miringoplasti" terimi ise ilk olarak 1950'lerin başında Zollner [2] ve Wullstein [3] tarafından kullanılmıştır. Günümüzde TM perforasyonlarını onarmak için farklı tipte greft materyalleri kullanılmaktadır. Bunlar: Temporal kas fasyası (TKF), cilt, periost, perikondrium, dura mater, kıkırdak ve ven ve yağdır [4].

Temporal kas fasyası, cerrahi sahaya yakınlığı ve havalanması iyi kulaklarda %90'a varan greft başarı oranı nedeniyle günümüzde TM onarımı için en sık kullanılan greft materyali olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte östaki tüpü disfonksiyonu, retraksiyon cebi, adeziv otitis media, bilateral hastalık ve sigara tüketimi gibi hastaya bağlı faktörler durumu daha karmaşık hale getirir ve başarısızlık oranları daha yüksek kabul edilir [5,6,7]. Böyle hastalarda kıkırdak grefti ile yapılan TM onarımı daha yüksek başarı oranına sahiptir. Kıkırdak, retraksiyona ve enfeksiyona karşı fasyaya göre daha dirençlidir. Bu nedenle uzun süre canlılığını ve şeklini korur. Farklı kıkırdak miringoplasti yöntemleri tanımlanmış olmasına rağmen kıkırdak greftin en uygun olduğu kalınlık ve hangi kıkırdak miringoplasti tekniğinin en iyi olduğu konularında fikir birliği yoktur. Ayrıca kıkırdak greftin fasya grefte göre daha sert yapıda olmasının ve kıkırdak kitlesinin, sesin transferini ve işitme sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür [8].

Bu çalışmada, subtotal TM perforasyonlarının onarımı için uygulanan miringoplasti ameliyatlarında TKF ve konkal kıkırdak (KK) greftlerinin erken ve uzun dönem anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırdık.

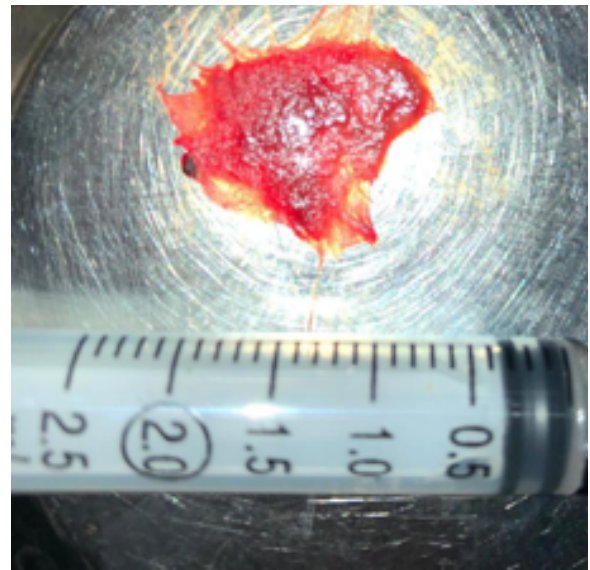
## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya, kliniğimizde Nisan 2016 - Nisan 2018 tarihleri arasında TM perforasyonu nedeniyle opere edilen, yaşları 18 ile 65 arasında değişen 59'u kadın, 51'i erkek toplam 110 miringoplasti hastası dahil edildi. Her hasta için yaş, cinsiyet, greft materyali tipleri (TKF/KK), preoperatif ve postoperatif işitme seviyeleri ve greft başarısı kaydedildi .

Çalışmaya en az 3 aydır kulak akıntısı olmayan, kemikçik zinciri intakt olan, normal orta kulak mukozasına sahip ve subtotal perforasyonu olan primer miringoplasti hastaları dahil edildi. Kolesteatoma, marjinal TM perforasyonları, herhangi bir otolojik işlem öyküsü, eşlik eden mastoidektomi, ossiküloplasti, atelektazi ve orta kulağı etkileyebilecek sendromları olan olgular çalışma dışı bırakıldı. 18 yaşından küçük olan ve 65 yaşından büyük olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız, yerel etik kurul tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonu tarafından açıklanan etik ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. (E-19-2602).

Tüm işlemler, genel anestezi altında ameliyat mikroskobu (Möller-Wedel Optical®; Hamburg, Almanya) kullanılarak kıdemli yazarın (OM) gözetimi altında gerçekleştirildi ve miringoplasti postauriküler yaklaşım ile yapıldı. Fasya grubunda TKF grefti alındıktan sonra perforasyon boyutuna göre şekillendirildi (Figür 1). Timpanomeatal cilt flebinin elevasyonunun ardından greft materyali, manubrium mallei'nin lateralinde TM kalıntısının ve anulusun medialinde kalacak şekilde yerleştirildi. Greft materyali orta kulak boşluğuna yerleştirilen emilebilir jelatin süngerleri ile medial olarak desteklendi ve timpanomaetal flep yerine yatırıldı.

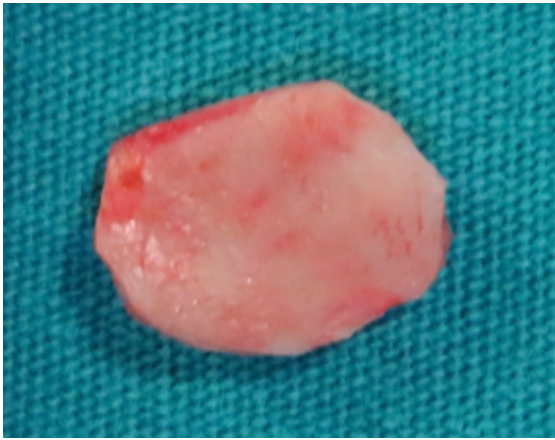


Figür 1. Temporal fasya greft

Çalışmamızda tragal kıkırdağa göre daha ince ve esnek yapıda olması nedeniyle KK tercih edil-



di. Kıkırdak greft her iki taraf perikondriyumu ile birlikte alındı (Figür 2). Kıkırdak greftin konveks yüzündeki perikondrium korundu. Konkav yüzündeki perikondrium kıkırdak ile bağlantısı kesilmeden soyuldu. Kıkırdak, greft perforasyon boyutuna göre şekillendirildi ve manubrium mallei'ye uyacak şekilde greftin orta kısmından üçgen şeklinde bir kıkırdak parçası çıkarıldı. Greft, orta kısmında açılan çentik manubrium mallei'ye uyacak, konveks kısmı orta kulağa bakacak ve TM kalıntısının ve anulusun medialinde kalacak şekilde yerleştirildi. Dış perikondrium, dış kulak yolu posteor duvarına gelecek şekilde serildi ve timpanomeatal cilt flebi perikondriumun üzerine yatırıldı.



Figür 2. Konkal kıkırdak greft

Tüm hastalara Interacoustic AC-40 (Middelfart, Danimarka) klinik odyometre kullanılarak ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ( 3 ve 12. aylarda) 0.5, 1, 2 ve 4 kHz ve 3 kHz frekanslarında saf ses odyometri ölçümleri yapıldı. 2 ve 4 kHz değerlerinin ortalaması, 3 kHz değerini hesaplamak için kullanıldı. Dört frekansta preoperatif ve postoperatif hava ve kemik iletim eşikleri ölçüldü. Hava-kemik aralığı (HKA), hava ve kemik iletimleri arasındaki ortalama fark olarak dört frekansta 0.5, 1, 2 ve 3 kHz olarak hesaplandı.

Postoperatif takipler 1, 3, 6 ve 12. aylarda ve sonrasında yıllık olarak yapıldı. Anatomik başarı, medializasyon, lateralizasyon veya perforasyon olmadan sağlam bir TM olarak tanımlandı. Başarılı bir fonksiyonel sonuç, ameliyat sonrası 10 dB'den daha az HKA olarak tanımlandı. Postoperatif ilk üç ay içindeki başarı "erken başarı" , birinci yılın sonundaki başarı ise "geç başarı" olarak ifade edildi.

Gruplar arasında erken ve geç dönem anatomik

ve fonksiyonel sonuçlar açısından karşılaştırma yapıldı.

#### İstatiksel analiz

Tüm veri analizlerinde istatistiksel paket (Windows için SPSS, sürüm 21.0, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama  $\pm$  standart sapmalar (SS) olarak verildi. Kategorik verilerin sonuçları yüzde (%) olarak verildi. Kantitatif verilerin normal dağılıma göre iki gruba karşılaştırılmasında Student's T testi ve Paired-Sample T testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact testi kullanıldı.  $P < 0.05$  seviyesi ise anlamlı kabul edildi.

#### Bulgular

Kullanılan greft materyaline göre hastalar iki gruba ayrıldı. Fasya grubu TKF kullanılarak ile opere edilen 62 hastadan (36 kadın, 26 erkek), kıkırdak grubu ise KK grefti ile opere edilen 48 hastadan (23 kadın, 25 erkek) oluşuyordu. Fasya ve kıkırdak gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla 33.54 ve 35.04'tü.

Erken dönem anatomik başarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.966$ ). Geç dönem anatomik başarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.319$ ) (Tablo 1)

Tablo 1. TKF ve KK gruplarında erken ve geç dönem greft başarılarının karşılaştırılması

	TKF grubu (n / %)	KK grubu (n / %)	p
Erken dönem	58 (%93.5)	45 (%93.8)	0.966
Geç dönem	53 (%85.5)	44 (%91.7)	0.319

TKF: temporal kas fasya, KK: konkal kıkırdak,  $p < 0.05$

Gruplar arasında erken dönem HKA değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.124$ ) (Tablo 2). Gruplar arasında geç dönem HKA değişiklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.064$ ) (Tablo 3)

Gruplar arasında erken dönemde postoperatif HKA açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ( $p = 0.063$ ) (Tablo 2) Gruplar arasında geç dönemde postoperatif HKA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p = 0.075$ ) (Tablo 3)

Erken dönem fonksiyonel başarı oranı fasya grubunda %87.1, kıkırdak grubunda %85.4'tü. Gruplar arasında erken dönem fonksiyonel başarı oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p=0.799$ ) (Tablo 2)

Geç dönem fonksiyonel başarı oranı fasya grubunda %82.3, kıkırdak grubunda %83.3'tü. Gruplar arasında geç dönem fonksiyonel başarı oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ( $p=0.882$ ) (Tablo 3)

Tablo 2. TKF ve KK gruplarında erken dönem işitme sonuçlarının karşılaştırılması

Preoperatif HKA (dB)	18.61 ± 3.66	18.38 ± 3.64	0.736
Postoperatif HKA (dB)	5.16 ± 2.19	6.00 ± 2.48	0.063
HKA değişimi (dB)	13.45 ± 3.55	12.38 ± 3.68	0.124
Fonksiyonel başarı (%)	87.1	85.4	0.799

TKF: temporal kas fasya, KK: konkal kıkırdak, Ort.: ortalama, SS: standart sapma, HKA: hava-kemik aralığı, Fonksiyonel başarı: < 10 dB HKA,  $p < 0.05$

Tablo 3. TKF ve KK gruplarında geç dönem işitme sonuçlarının karşılaştırılması

Preoperatif HKA (dB)	18.61 ± 3.66	18.38 ± 3.64	0.736
Postoperatif HKA (dB)	6.13 ± 2.51	7.04 ± 2.79	0.075
HKA değişimi (dB)	12.74 ± 4.19	11.21 ± 4.35	0.064
Fonksiyonel başarı (%)	82.3	83.3	0.882

## TARTIŞMA

Miringoplasti, sağlam bir TM elde etmeyi ve kabul edilebilir bir işitme iyileştirmeyi amaçlar. Timpanik membran onarımında kullanılan greft materyali ve o greft materyalinin TM içerisindeki şekli ve pozisyonu, cerrahi sonuçları etkileyen temel faktörlerdir. Temporal kas fasya greftleri, TM onarımında cerrahi alanda kolay erişilebilir olması nedeniyle yıllardır yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [9]. Bununla birlikte adeziv otitis media, retraksiyon cebi oluşumu, revizyon cerrahi, östaki borusu disfonksiyonu, bilateral hastalık, büyük perforasyon ve sigara tüketimi gibi durumlar TKF greftlerinin ba-

şarısızlığında önemli rol oynamaktadır [5,6,7]. Bu durumda kıkırdak grefti, TM onarımı için daha iyi bir seçenek olabilir. Kıkırdak; yapısal olarak stabil olması, sertliği, canlılığı ve enfeksiyonlara karşı dirençli olması nedeniyle TKF'den daha öngörülebilir bir greft materyalidir [7]. Kıkırdak greftlerin kullanımındaki asıl endişe, greftin kalınlığından ve sertliğinden kaynaklı potansiyel iletim tipi işitme kaybı gelişme riskidir.

Literatürde miringoplastide fasya ve kıkırdak greftlerinin başarısını karşılaştıran ve bunlarla ilgili farklı sonuçlar bildiren birçok klinik çalışma mevcuttur. Bu farklılığın nedeni, işlemlerin başarısını bildirmek için farklı kriterler alınmış olması olabilir [5,6,10]. Ayrıca yaş, revizyon cerrahisi, perforasyonun büyüklüğü ve yerindeki farklılıklar, akıntılı kulak, iki taraflı hastalık, kemikçik zincir defekti veya kolesteatom gibi karışık değişkenler nedeniyle klinik sonuçlar da yanıltıcı olabilir. Demirpehlivan ve ark. [11], primer miringoplastide fasya ve kıkırdak greftlerinin anatomik başarı oranlarının sırasıyla %80.6 ve %97.7 olduğunu ve kıkırdak greftin işitme üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada yazarlar, primer miringoplastide TKF ve inceltirilmiş tragal kıkırdak greftlerini karşılaştırmış ve greftlerin anatomik ve fonksiyonel başarı oranları arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir [12]. Gerber ve ark. [13], primer miringoplastide fasya ve kıkırdak greftlerini karşılaştırmış ve greftler arasında fonksiyonel açıdan anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ozbek ve ark. [14], kıkırdak greftleriyle TKF greftlerinin greft başarılarını karşılaştırmış, kıkırdak greftlerin TKF greftlerine göre daha yüksek anatomik başarı oranlarına sahip olduğunu ve gruplar arasında işitsel sonuçların (HKA < 20 dB) karşılaştırılmasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Geriatrik yaş grubunda (> 65 yaş), tip.1 timpanoplastide TKF ve tragal kartilaj greftlerin, greft başarısını ve işitme sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada, tragal kıkırdak kullanılan hastalarda greft başarı oranının TKF kullanılan hastalardan daha yüksek olduğunu aynı zamanda gruplar arasında fonksiyonel sonuçları açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir [15]. Bizim çalışmamızda erken dönemde fasya ve kıkırdak grefti başarı oranları sırasıyla %93.5 ve %93.8 iken, bu oran geç dönemde sırasıyla %85.5 ve %91.7 olarak bulundu. Geç dönemde TKF grubunda anatomik başarı oranı KK grubuna

göre daha düşük bulunmuş olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kıkırdak ve TKF ile miringoplasti sonuçlarını karşılaştırmaya yönelik 37 çalışmadan oluşan bir meta-analizde, yazarlar fonksiyonel sonuçlar (HKA < 10 dB) açısından kıkırdak ve fasya grupları arasında farklılık göstermediğini bildirdi [16]. Ayrıca bazı yazarlar, kıkırdak grefti kullanılan hastalarda TKF ile karşılaştırıldığında daha iyi işitme sonuçları bildirmişler [17]. Kliniğimizde çoğunlukla timpanik membran perforasyonlarının onarımında kıkırdak grefti olarak KK tercih edilmektedir. Bunun nedeni tragal kıkırdak ile karşılaştırıldığında KK'nın daha ince ve esnek yapıda olması ve bunun sonucu olarak daha iyi akustik transfer sağlamasıdır. Çalışmamızın sonucunda her iki grupta da erken ve geç dönemlerde HKA'ların ve fonksiyonel sonuçların benzer olması güncel literatür bilgileri ile uyum göstermektedir. Literatürde, tragal ve konkal kıkırdak greftlerin anatomik ve fonksiyonel sonuçlarını bir arada inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan her iki greftin erken ve geç dönem cerrahi sonuçlarını inceleyen geniş hasta gruplarında, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, hem TKF ve hem de KK greftlerinin erken dönemde greft başarısı ve fonksiyonel açıdan yüksek başarı oranlarına sahip olduğunu göstermektedir. Konkal kartilaj, geç dönem greft başarı oranının yüksek olması ve işitme üzerinde olumsuz bir etkisi olmaması nedeniyle primer miringoplastide güvenle tercih edilebilir olduğunu düşünüyoruz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

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

#### KAYNAKLAR

1. Rizer FM. Overlay versus underlay tympanoplasty. Part 1: Historical review of the literature. *Laryngoscope*. 1997;107(84):26-36. DOI: 10.1097/00005537-199712001-00002.
2. Wullstein HL. Functional operations in the middle ear with split-thickness skin graft. *Arch Otorhinolaryngol*. 1953;161:422-35. DOI: 10.1007/BF02129204.
3. Zoellner F. The principles of plastic surgery of the sound-conducting apparatus. *J Laryngol Otol*. 1955; 69(10):567-9. DOI: 10.1017/S0022215100051240.
4. Caye'-Thomasen P, Andersen J, Uzun C, Hansen S, Tos M. Ten-year results of cartilage palisades versus fascia in eardrum reconstruction after surgery for sinus or tensa retraction cholesteatoma in children. *Laryngoscope*. 2009; 119(5):944-52. DOI: 10.1002/lary.20195.
5. Onal K, Uguz MZ, Kazıkdas KC, Gursoy ST, Gokce H. A multivariate analysis of otological, surgical and patient related factors in determining success in myringoplasty. *Clin Otolaryngol*. 2005; 30:115-20. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00947.x.

6. Uguz MZ, Onal K, Kazıkdas KC, Onal A. The influence of smoking on success of tympanoplasty measured by serum cotinine analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265(5): 513-16. DOI: 10.1007/s00405-007-0485-8.
7. Mürbe D, Zahnert T, Bornitz M, Hüttenbrink KB. Acoustic properties of different cartilage reconstruction techniques of the tympanic membrane. *Laryngoscope*. 2002; 112(10): 1769-76. DOI: 10.1097/00005537-200210000-00012.
8. Adkins WY. Composite autograft for tympanoplasty and tympanomastoid surgery. *Laryngoscope*. 1990;100(3):244-7. DOI: 10.1288/00005537-199003000-00007.
9. Boedts D. Tympanic grafting materials. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1995; 149(2): 193-99. PMID: 7610913.
10. Pinar E, Sadullahoglu K, Calli C, Oncel S. Evaluation of prognostic factors and middle ear risk index in tympanoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139(3): 386-90. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.05.623.
11. Demirpehlivan IA, Onal K, Arslanoglu S, Songu M, Ciger E, Can N. Comparison of different tympanic membrane reconstruction techniques in type I tympanoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 268(3): 471-74. DOI: 10.1007/s00405-010-1473-y.
12. Kum RO, Ulusal T, Gungor V, Altuntas MO, Yılmaz YF, Özcan M et al. Comparison of cartilage and fascia graft in type I tympanoplasty:our early result. *KBB-Forum: Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 2016;15(2).
13. Gerber MJ, Mason JC, Lambert PR. Hearing results after primary cartilage tympanoplasty. *Laryngoscope*. 2000; 110(12): 1994-99. DOI: 10.1097/00005537-200012000-00002.
14. Ozbek C, Ciftci O, Tuna EEU, Yazkan O, Ozdem C. A comparison of cartilage palisades and fascia in type 1 tympanoplasty in children: anatomic and functional results. *Otol Neurotol*. 2008; 29(5): 679-83. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31817dad57.
15. Güler İ, Baklacı D, Kuzucu İ, Kum RO, Özcan M. Comparison of temporalis fascia and tragal cartilage grafts in type 1 tympanoplasty in elderly patients. *Auris Nasus Larynx*, 2019; 46(3): 319-23. DOI: 10.1016/ani.2018.09.003
16. Jalali MM, Motasaddi M, Kouhi A, Dabiri S, Soleimani R. Comparison of cartilage with temporalis fascia tympanoplasty: A meta-analysis of comparative studies. *Laryngoscope*. 2017; 127(9): 2139-48. DOI: 10.1002/lary.26451.
17. Yetiser S, Hidir Y. Temporalis fascia and cartilage-perichondrium composite shield grafts for reconstruction of the tympanic membrane. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009; 118(8): 570-74. DOI: 10.1177/000348940911800807

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
Güler İ, Baklacı D, Kuzucu İ, Kum RO, Özcan M. Early and Late Anatomical and Functional Comparison of Temporal Muscle Fascia and Conchal Cartilage Usage as Myringoplasty Graft Material *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):278-282. Turkish doi:10.30565/medalanya.559523

## Measles, mumps, rubella vaccination experience in infants with egg allergy

Yumurta Alerjisi Olan Süt Çocuklarında Kızamık Kızamıkçık Kabakulak Aşılama Deneyimi

Esra Hazar Sayar<sup>1\*</sup>

1.ALKÜ Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Ünitesi, Alanya, Türkiye

### ABSTRACT

**Aim:** Food allergy prevalence is increasing in the childhood. Egg allergy the second most common allergen after the milk. Measles, mumps, rubella (MMR) vaccines can contain trace amount of egg protein due to the live virus produced in the chick embryo cultures. So it could be some concerns about vaccination of egg allergic infants. In our study, we aim to evaluate the side effects of egg allergic infants after MMR vaccination that applied to 12 months olds.

**Material and Methods:** Forty four egg allergic patients who were following up and vaccinated on the 12 months between February 2018 and April 2019 enrolled in the study. Demographic features, clinical diagnoses, skin prick tests, specific IgE tests, eosinophils, total IgE levels from evaluated patients and side effects after vaccination were evaluated retrospectively.

**Results:** Twenty four (54,5%) patients were female, 20 (45,5%) patients were male. Thirty one (70,4%) patients had atopic dermatitis, 7 (15,9%) patients had urticaria/rash, 6 (13,6%) patients had reactive airways disease. In the skin prick tests 31 (70,5%) patients had sensitivity to egg whites, 26 (59,1%) patients had sensitivity to egg yolk. Four (9%) of 44 patients from vaccinated with MMR had side effects. Reactions had been observed in the first 4 hours in 3 patients and in 24 hours in one patient. There was no severe side effect in any patients.

**Conclusion:** Considering the importance of immunization, MMR vaccine could apply safely in egg allergic patients due to very low anaphylaxis risk. But we think that the vaccine should be made with emergency aid conditions in atopic children and they should be kept in proper time.

Key Words: Egg allergy, Measles, mumps, rubella vaccine, Infants

### ÖZ

**Amaç:** Besin alerjisi sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir. Yumurta alerjisi süt alerjisinden sonra çocuklarda 2. sıklıkta görülmektedir. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) aşısı, kızamık ve kabakulak virüsünün tavuk embriyo kültürlerinde üretilmesi nedeniyle eser miktarda yumurta proteini içermektedir. Bu nedenle yumurta alerjisi olan çocuklarda aşılamada çekinceler oluşmaktadır. Çalışmamızda yumurta alerjisi nedeniyle değerlendirilen süt çocuklarının 1 yaş KKK aşılması sonrasında yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Hastanemiz Çocuk Alerji İmmünoloji polikliniğinde Şubat 2018- Nisan 2019 tarihleri arasında yumurta alerjisi nedeniyle takip edilen ve kliniğimizde 12. ayda KKK aşısı uygulanmış olan 44 olgu çalışmaya alındı. Olguların demografik verileri, klinik bulguları, cilt prick testleri, bakılmış olan vakaların total IgE, eozinofil, alerjen spesifik IgE düzeyleri, aşılama sonrası yan etki profilleri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Olguların 24'ü (%54,5) kız, 20'si (%45,5) erkekti. Hastaların 31'inde (%70,4) atopik dermatit, 7'sinde (%15,9) ürtiker/döküntü, 6'sında (%13,6) reaktif havayolu hastalığı tanıları mevcuttu. Olguların cilt prick testlerinde; 31 olguda (%70,5) yumurta beyazı, 26 olguda (%59,1) yumurta sarısı ile pozitif reaksiyon saptandı. KKK aşılması yapılan 44 süt çocuğundan 4'ünde (%9) reaksiyon gözlenmiş olup 3 olguda ilk 4 saatte, 1 olguda ilk 24 saatte reaksiyon gelişmiştir. Olguların hiçbirinde hayatı tehdit eden ciddi reaksiyon gözlenmemiştir.

**Sonuç:** Başışıklamanın önemi dikkate alındığında; anafaksi riskinin düşük olması nedeniyle yumurta alerjisi olan çocuklarda aşının güvenle yapılabilir. Ancak atopik çocuklarda aşının, acil müdahale edilebilecek uygun koşullarda yapılması ve uygun süre gözlem altında kalmalarının önemli olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar sözcükler:** Yumurta alerjisi, Kızamık kızamıkçık kabakulak aşısı, Süt çocuğu

Geliş Tarihi: 10.05.2019 Kabul Tarihi: 21.06.2019 Yayınlanma Tarihi: 26.10.2019

\*Sorumlu Yazar: Esra Hazar Sayar ALKÜ Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Ünitesi, Alanya/Antalya, Türkiye. 05339490874, ehsayar@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0338-1040

## GİRİŞ

**B**esin alerjisi sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir. Avustralya'da yapılan bir çalışmada 1995-2005 yılları arasında 0-4 yaş gurubu çocuklarda gıda ilişkili anafilaksi ile hastane başvuruları %350 artış göstermiştir [1].

Besin proteinine karşı gelişen immün yanıtlar IgE aracılı, non-IgE aracılı ya da mikst tipte olabilir. IgE aracılı reaksiyonlar genellikle akut başlangıçlı olup tipik olarak deri, gastrointestinal sistem ve solunum sistemini etkiler. Non-IgE aracılı reaksiyonlar proktokolit, besin protein ilişkili enterokolit, enteropatilerdir. Etkilenen çocuklar, kusma, karın ağrısı, ishal, dışkıda kan, kilo alımında azalma gibi bulgularla başvururlar. Atopik dermatit ve eozinofilik özafajit gibi durumlar ise kombine tip besin alerjisinde görülür [2].

170'ten fazla besin proteininin IgE aracılı alerjik reaksiyona neden olduğu bildirilmekle beraber majör besin alerjenleri; süt, yumurta, kuruyemişler, balık, soya, buğday ve kabuklu deniz ürünleridir [3]. Yumurta alerjisi süt alerjisinden sonra çocuklarda 2. sıklıkta görülmektedir. Prevalansı %0.5-3.5 arasında değişmektedir [4]. Ulusal bağışıklama programımızda 12. ayda uygulanan kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) aşısı, kızamık ve kabakulak virüsünün tavuk embriyo kültürlerinde üretilmesi nedeniyle eser miktarda yumurta proteini içermektedir. Bu nedenle yumurta alerjisi olan çocuklarda aşılama da çekinceler oluşmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada, aşıya bağlı yan etkinin aşı içinde bulunan jelatin ve neomisinden de kaynaklanabileceği bildirilmiştir [5,6]. Çalışmamızda ünitemizde yumurta alerjisi nedeniyle değerlendirilen süt çocuklarının 1 yaş KKK aşılması sonrasında yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM:

Hastanemiz Çocuk Alerji İmmünoloji polikliniğinde Şubat 2018- Nisan 2019 tarihleri arasında yumurta alerjisi nedeniyle takip edilen ve kliniğimizde 12. ayda KKK aşısı uygulanmış olan 44 olgu çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak dizayn edildi ve hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmanın etik onayı Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan alındı. Olgu-

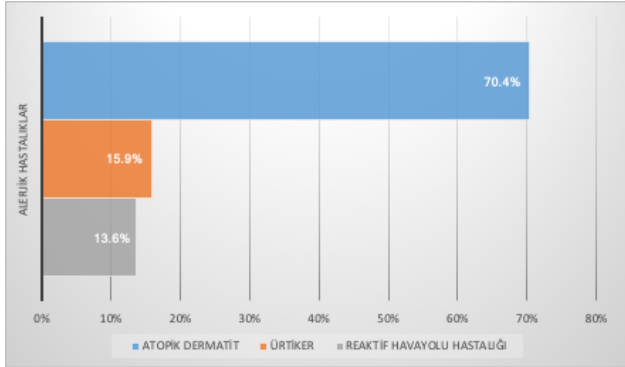
ların demografik verileri, klinik bulguları, deri prick testleri, bakılmış olan vakaların total IgE, eozinofil, alerjen spesifik IgE düzeyleri, aşılama sonrası yan etki profilleri retrospektif olarak hasta dosyalarından değerlendirildi. Yumurta alerjisi olan hastalar klinikteki genel uygulamamıza uygun olarak aşıları yapıp 4 saat gözlemde tutulmuştu. Deri prick testleri tüm hastalara bu konuda eğitim almış aynı hemşire tarafından uygulanmıştı. Pozitif kontrol olarak histamin solüsyonu (1.7 mg/ml histamin hidroklorid), negatif kontrol için serum fizyolojik solüsyonu, alerjenler için standart alerjen solüsyonları (Allergopharma GmbH & Co. Hamburg/Germany) kullanıldı. Derideki endurasyonun negatif kontrole göre 3 mm ve daha fazla cevabı pozitif kabul edildi. Alerjen spesifik IgE düzeyleri >0.35 kU/L pozitif kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler Microsoft Office Excel programı kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR:

Çalışmaya 44 hasta alınmış olup, olguların 24'ü (%54,5) kız, 20'si (%45,5) erkekti. Hastaların 31'inde (%70,4) atopik dermatit, 7'sinde (%15,9) ürtiker/döküntü, 6'sında (%13,6) reaktif havayolu hastalığı tanıları mevcuttu (Şekil 1). Olguların deri prick testlerinde; 31 olguda (%70,5) yumurta beyazı, 26 olguda (%59,1) yumurta sarısı ile pozitif reaksiyon saptanmıştı. Yumurta beyazı spesifik IgE bakılmış olan 40 hastadan 24'ünde (%60), yumurta sarısı spesifik IgE bakılan 17 hastadan 8'inde (%47) pozitiflik saptanmıştı (>0.35 kU/L). Ortalama yumurta beyazı spesifik IgE  $3,18 \pm 6,3$  kU/L; yumurta sarısı spesifik IgE  $1,56 \pm 2,51$  kU/L olarak saptanmıştı. Olgulardan 14'ünde total IgE, 31'inde eozinofil değerleri bakılmıştı, ortalamaları sırayla  $54,3 \pm 78,1$  IU/ml,  $370,6 \pm 218$  /mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştı.

KKK aşılması yapılan 44 süt çocuğundan 4'ünde (%9) reaksiyon gözlenmiş olup 3 olguda ilk 4 saatte, 1 olguda ilk 24 saatte görülmüştür. Olguların hiçbirinde hayatı tehdit eden ciddi reaksiyon gözlenmemiştir. Reaksiyon gelişen iki olguda atopik dermatit, iki olguda da yumurta yediğinde ürtiker-yal döküntü kliniği vardı. Atopik dermatiti olan iki olguda da cilt prick testinde yumurta beyazı ve sarısına pozitif reaksiyon saptanırken, diğer ki olguda pozitif reaksiyon yoktu. 1. olguda ilk 24 saatte kusma ve egzamada alevlenme, 2 ve 3. olguda

ilk 1 saatte gözlenen ve antihistaminikle gerileyen hafif döküntü, 4. olguda da ilk 4 saatte hışıltı gelişti. Reaksiyon gelişen olguların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de verildi.



Şekil 1. Olguların tanı dağılımları

Tablo 1. Reaksiyon gelişen olguların özellikleri

Olgu	1	2	3	4
Cins	E	E	K	K
Tanı	Atopik dermatit	Ürtiker	Ürtiker	Atopik dermatit
Yumurta beyazı	7x6 mm	0	0	7x5 mm
Yumurta sarısı	6x6 mm	0	0	5x5 mm
Yumurta beyazıIgE	19,8 kU/L	0,5 kU/L	0,53 kU/L	8,9 kU/L
Yumurta sarısıIgE	5,7 kU/L	0	0,3 kU/L	2,3 kU/L
Total IgE	-	-	-	-
Eosinofil	250/mm <sup>3</sup>	22/mm <sup>3</sup>	-	170/mm <sup>3</sup>
Reaksiyon	Kusma, döküntü	Hafif döküntü	Döküntü	Hışıltı

## TARTIŞMA:

KKK aşısındaki kızamık ve kabakulak virüsleri civciv embriyosunda üretilmekte, bu nedenle eser miktarda yumurta proteini içerebilmektedir. Dünya Alerji Organizasyonu'nun (WAO) aşı reaksiyonları için yayınladığı en son uzlaşma raporunda yumurta alerjisi olan çocuklarda aşının güvenle yapılabileceği bildirilmiştir [5]. Ayrıca ülkemizde de yapılan çalışmalarda ciddi reaksiyon gözlenmediği bildirilmiştir. Bahçeci ve ark. [7] yumurta alerjisi olduğu için kliniklerinde gözlem altında KKK aşısı uyguladıkları 82 hastanın hiçbirinde reaksiyon bildirmedi. Çoğurlu ve ark. [8] Kocaeli'de prospektif olarak yumurta alerjisi olan 62 hastada yaptıkları çalışmada yumurta ile ilişkili ürtikeri olan bir has-

tada 1 saat içinde maküler döküntü dışında diğer 61 hastada yan etki bildirmedi. Çapanoğlu ve ark [9] Ankara'da 58 hastaya uyguladıkları 110 doz MMR aşısında (O dönemde aşı 9 ve 12 aylık 2 doz olarak uygulandığı için) sadece 1 hastada ürtiker gözlenmiş olup reaksiyon oranı %0.09 bildirilmiştir. Elitok ve ark [10] İstanbul'da 159 yumurta alerjili bebeğe yaptıkları KKK aşılması sonrasında 1 olguda ilk 15 dakika içinde ürtiker, 2 olguda ilk yarım saat içinde maküler döküntü gözlenmiş olup anafilaksi öyküsü olan vakalarda dahi ciddi reaksiyon bildirilmemiştir. Özdemir ve ark [11] Sakkarya'da 18 yumurta alerjili bebeğe yaptıkları 36 doz aşılama sadece bir olguda ilk yarım saatte hafif maküler döküntü bildirdiler. Danimarka, İspanya ve Malezya'da yumurta alerjili çocuklarda KKK aşılmasında da ciddi yan etki bildirilmemiştir. Malezya'daki çalışmada 87 olgudan ikisinde cilt döküntüsü bildirilirken, diğer iki çalışmada yan etki bildirilmemiştir [12-14].

Khakoo ve ark. [15] deri prick testinin alerjik reaksiyonu öngörmeyeceğini bildirmişlerdir. Aşı ile ilişkili alerjik reaksiyonlar üzerine WAO Uzlaşma Raporu'nda yumurta alerjili olgularda KKK aşısının güvenli olduğu bildirilmektedir [5]. Aickin ve ark. [16] aşılama yaptıkları 410 olgunun beş tanesinde aşı ile deri prick test pozitifliği olmasına rağmen, uygulama sonrası reaksiyon gözlemediler, reaksiyon gördükleri 4 hastada ise aşı ile deri prick testinin negatif olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda da olgulara aşı ile prick testi uygulanmadan aşı uygulanmıştır.

Biz de kliniğimizde KKK aşısı uyguladığımız yumurta alerjisi olan 44 olguda literatüre benzer olarak anafilaksi gibi ciddi bir reaksiyon gözlemedik. Ancak atopik dermatiti olan, cilt prick test ve spesifik IgE pozitifliği olan 2 olgunun birinde ilk 24 saatte kusma ve atopik dermatitinde alevlenme, diğer olguda da 3. saatte hafif bir hışıltı gözledik. Yumurta ile döküntü öyküsü olan 2 olguda da 1 saat içinde hafif, oral antihistaminikle gerileyen döküntü gelişti. Bu iki olguda cilt testleri negatif ve spesifik IgE düzeyleri düşük pozitif. Hastalardaki reaksiyonun eser miktarda bulunabilecek yumurta dışında diğer koruyucu maddelere karşı da gelişmiş olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda aşılarda bulunan ve reaksiyona yol açabilecek diğer maddeleri (Neomisin, jelatin gibi) test etmemiş olmamız çalışmamızın kısıtlı tarafıydı.

Ülkemiz şartlarında enfeksiyon hastalıklarına karşı bağışıklamanın önemi düşünüldüğünde; literatürde de yumurta alerjili çocuklarda KKK aşısı ile ciddi anafilaksi riskinin düşük olması nedeniyle yumurta alerjisi olan çocuklarda aşının güvenle yapılabileceği sonucuna vardık. Ancak atopik bünyeli çocuklarda aşı uygulamalarının müdahale edilebilecek uygun koşullarda yapılması ve uygun süre gözlem altında kalmalarının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

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

#### KAYNAKLAR

1. Liew W.K, Williamson E, Tang M.L. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123, 434-442. PMID: 19117599.
2. Burks A.W, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann P.A, Ebisawa M et al. ICON: Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012, 129, 906-920. PMID: 22365653.
3. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(suppl):S1-58. PMID: 21134568.
4. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Werfel T et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014 Jan;69(1):62-75. PMID: 24205824.
5. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, Wood RA, Hummell DS, Edwards KM et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J.* 2016 Sep 16;9(1):32. PMID: 27679682.
6. Dumortier B, Nosbaum A, Ponvert C, Nicolas JF, Bérard F. Measles-Mumps-Rubella vaccination of an egg-allergic child sensitized to gelatin. *Arch Pediatr* 2013;20(8):867-70. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23850052.
7. Bahceci S, Nacaroglu HT, Ari HF, Karaman S, Karkner CŞ, Kanik ET et al. Measles-Rubella-Mumps vaccination in cases with egg allergy: Is skin prick test necessary? Can vaccination be done safely? *Izmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2017; 7(2):129-132. doi:10.5222/buchd.2017.129.
8. Çoğurlu MT, Şimşek IE. Is skin prick test necessary before Measles-Mumps-Rubella vaccination in children with egg allergy? How safe is the vaccine? *Kocaeli Med J* 2019;8; 1:220-225. DOI: 10.5505/kt.2019.03411.
9. Çapanoğlu M, Giniş T, Büyüktiryaki AB, Toyran M, Vezir E, Kocabaş CN, Mısırlıoğlu ED. The evaluation of allergic reaction in patients with egg allergy after measles-mumps-rubella vaccination. *Asthma Allergy Immunol* 2015;13:71-75. Doi: 10.5578/aa.9215.
10. Elitok GK, Çelikboya E, Bulbul L, Kaya A, Toraman T, Bulbul A, Uslu S. Does food allergy require any change in Measles-Mumps-Rubella vaccination? *Indian J Pediatr.* 2019 May 18. PMID: 31104294. doi: 10.1007/s12098-019-02981-w.
11. Özdemir Ö, Ersavaş D. Measles, Measles-Mumps-Rubella and Varicella vaccinations in children with egg allergy. *JAREM* 2017;7:58-62. DOI: 10.5152/jarem.2017.1247.
12. Andersen DV, Jorgensen IM. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Dan Med J.* 2013 Feb;60(2):A4573. PMID: 23461988.
13. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, Sánchez Cano M, de la Hoz Caballer B. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2007 May-Jun;35(3):105-9. PMID: 17594874.
14. Tan MS, Teoh EJ, Hor CP, Yeoh AA. Measles-Mumps-Rubella vaccine for children with egg allergy: Is admission for inpatient vaccination necessary? *Med J Malaysia.* 2016 Aug;71(4):157-160. PMID: 27770112.
15. Khakoo G A, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320(7239):929- 932. PMID: 10787255.
16. Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994;309(6949):223-5. PMID: 8069138. DOI:10.1136/bmj.309.6949.223.

**How to cite this article/Bu makaleye atf için:**  
Sayar EH. Yumurta Alerjisi Olan Süt Çocuklarında Kızamık Kızamıkçık Kabakulak Aşılama Deneyimi. *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):283-286. Turkish doi:10.30565/medalanya.562772

# Pain and Depression in Pediatric Hereditary Multiple Exostoses Patients

## Pediatric Herediter Multipl Egzostozis Hastalarında Ağrı ve Depresyon

Osman Emre Aycan<sup>1\*</sup>

1.Acıbadem Maslak Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul

### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we sought to evaluate the complications of Hereditary Multiple Exostosis (HME) particularly the presence of pain, and its effects on pediatric and adolescent groups.

**Patients and Methods:** 72 (37male/32female) patients aging between 10-19 years were included in study. The mean age was 13.8±2.6 years. The demographic data of the patients, age at diagnosis, number of lesions, deformity and pain with VAS score were evaluated. The quality of life was evaluated with the use of a question-naire. Child Depression Scale (CDS) for the patients who were 17 years or younger and Hamilton Depression Scale (HAM-D) for the patients who were 18 or older, were used to evaluate the mood. The frequency and percentage of the group variables were noted, "t-test" was used to determine the differences between the two groups; one-way analysis of variance was used to compare more than two averages.

**Results:** In our study 68.1% (n=49) of the patients had one or more surgical interventions due to HME. The most common complaint was pain in 72.2% (n=52) of patients. The most common cause that initiated pain was running 52.8% and contact sports (football, basketball, etc.) was reported in 50% of patients. 31.9% of the patients reported that the pain limited their daily activities, the mean VAS score was 7.4 ±2.4. Decreased VAS scores were significantly related with increased CDS scores. (p=0.005) Higher CDS and HAM-D scores were significantly related with the number of operations (p=0.015), the number of days with pain per month (p <0.001), lower VAS scores (p=0.005) and the number of lesions in the extremities (p=0.003).

**Conclusion:** Pain is a crucial problem that can limit sociocultural activities and interaction in pediatric HME patients. The number of previous operations, number of days with pain per month and increased number of lesions are factors that negatively affect the quality of life and cause depression in HME patients.

Keywords: Hereditary Multiple Exostoses, Depression, Pain, Deformity

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda Hereditör Multipl Egzostozis (HME) hasta grubunda başta ağrı olmak üzere hastalığa ait komplikasyonların çocuk ve adolesan dönemdeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** 10-19 yaş arası 72 (37Erkek/ 32Kadın) hasta değerlendirmeye dahil edildi. Ortalama yaş 13.8±2.6 idi. Hastaların demografik verileri, lezyonların ilk ortaya çıktığı yaş, lezyon sayıları, deformite varlığı ve VAS skoru ile ağrı durumları değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastalara, ağrının yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmeye yönelik bir anket yöneltildi. Depresyon değerlendirmesi 17 yaş ve altı hastalarda Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) ve 18 yaş ve üstü hastalar için Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) ile değerlendirildi. Grup değişkenlerinin frekans ve yüzdelik değerleri, iki grup ortalaması arasındaki farkları belirlemede "t-testi"; ikiden fazla ortalamanın karşılaştırılmasında; tek yönlü varyans analizi kullanıldı

**Bulgular:** Hastaların %68.1'i (n=49) HME nedeniyle bir veya daha fazla cerrahi girişim geçirmiş olgulardan oluşmaktaydı. Ağrı, hastaların %72.2'sinde (n=52) en belirgin şikayet idi. Ağrıyı başlatan en sık sebepler hastaların %52.8'inde koşma iken, %50'sinde kontakt sporlar (futbol, basketbol vb.) idi. Hastaların %31.9'u ağrının günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayabildiğini bildirirken ortalama tüm gruplarda ortalama VAS skoru 7.4±2.4 idi. VAS skoru azaldıkça ÇDÖ puanlarında anlamlı bir artış tespit edildi. (p=0.005) Yüksek ÇDÖ ve HAM-D puanlarının geçirilen ameliyat sayısı (p=0.015), bir aydaki ağrılı gün sayısı (p<0.001), düşük VAS skoru (p=0.005) ve ekstremitelerde yer alan lezyon sayıları (p=0.003) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Ağrı pediatrik HME hastalarında sosyokültürel aktiviteleri ve etkileşimi kısıtlayabilen en önemli sorunlardan biridir. Geçirilen ameliyat sayısı, bir ayda yaşanan ağrılı gün sayısı, düşük VAS skorları ve artmış lezyon sayıları HME hastalarında yaşam kalitesini negatif etkileyen ve pediatrik yaş grubunda depresyona yol açabilen faktörlerdir. HME hastalığının süresi pediatrik hastalarda depresyon ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Hereditör Multipl Egzostozis, Depresyon, Ağrı, Deformite

Geliş Tarihi: 17.04.2019 Kabul Tarihi: 26.06.2019 Yayımlanma Tarihi:26.10.2019

\*Sorumlu yazar: Osman Emre Aycan, Acıbadem Maslak Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Darüşşafaka Mahallesi Büyükdere Caddesi No:40, 34457 Sarıyer/İstanbul/Turkey. Cep tel: 05373018676 e-mail: emre\_md@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-1850-8393



**GİRİŞ:**

**H**erediter multipl egzostozis (HME) sıklıkla otozomal dominant geçişli, uzun kemiklerin genişlemiş metafizleri ve metafizlerin periferinden kemiğin dışına doğru uzanım gösteren çok sayıda osteokondromlar ile karakterize, sık rastlanan iskelet displazilerindedir [1-3]. Hastalar sıklıkla ağrılı kitle ve malign dönüşüm riski nedenleriyle opere edilirken; ekstremitelerde eşitsizlik, açısal deformiteler, çevre yumuşak dokulara bası, erken başlangıçlı artrozlar ve osteokondrom kırıkları daha nadir ameliyat endikasyonlarını oluşturmaktadır [1,2,4].

Literatürde HME ile ilgili çalışmalar genelde deformite, malign dejenerasyon riskleri ve uygulanan cerrahi yöntemler üzerine yoğunlaşmışken hastalığa bağlı ağrı ve sosyal durum ile ilgili değerlendirmeler sınırlı sayıdadır [5]. Özellikle çocukluk ve adolesan dönemlerinde sayıları artan kitleler sebebiyle gelişen ve şiddeti artan ağrı, deformiteler, ekstremitelerde uzunluk eşitsizlikleri ve geçirilmiş cerrahilerin komplikasyonları gibi nedenlerle hastaların yaşam kalitelerinin düştüğü, sosyal yaşama uyum sorunu yaşadıkları bildirilmektedir [5-7].

Çalışmada HME hastalarında başta ağrı olmak üzere hastalığa ait komplikasyonların çocuk ve adolesan dönemlerdeki etkilerini değerlendirmek amaçlandı.

**HASTALAR VE YÖNTEM:**

Kliniğimizde 1985-2016 yılları arasında HME tanısı ile takip ve tedavi edilen 135 hastanın klinik ve radyolojik verileri değerlendirildi. Klinik muayene formlarına ve radyolojik verilerine eksiksiz olarak ulaşılan 123 hasta belirlendi. Klinik muayeneleri ve radyolojik incelemelerinin tekrar değerlendirilmesi, ağrı ve ilişkili sosyal durumlarının sorgulanması amacıyla hastalar kliniğimize çağırıldı ve yazılı onamları alındı. Çalışma Etik kurallara uygun olarak yürütüldü. 10 yaş altı 7 hasta değerlendirme dışı bırakılarak kalan 72 (37 Erkek/ 32 Kadın) hasta değerlendirmeye dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızda ortalama yaş  $13.8 \pm 2.6$  (10-19) idi. Hastaların demografik verilerinin yanında, lezyonların ilk ortaya çıktığı yaş, lezyon sayıları, deformite varlığı ve VAS skoru ile ağrı durumları değerlendirildi. Ağrının sosyal

ilişkiler ve günlük yaşam üzerine etkisi Darilek ve ark. belirlediği HME hastalarında ağrıyı değerlendirmeye yönelik anket ile değerlendirildi. [6]

Çalışmaya dahil edilen hastaların depresyon puanlarını ölçmek için, Kovacs tarafından geliştirilen ve Öy tarafından Türkçe'ye uyarlanan Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) kullanıldı [8,9]. ÇDÖ, 6-17 yaş çocuklarına uygulanabilen, 27 maddelik bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Her madde belirtinin şiddetine göre 0, 1 ya da 2 puan almaktadır. Ölçekte bulunan ters maddeler tersinden puanlanır. Maksimum puan 54'tür. 19 puan ve üzeri patolojik kabul edilmektedir [9]. Çalışmada 17 yaş üzerinde değerlendirilen 11 hasta Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ile değerlendirildi. HAM-D kesme noktaları 23 < çok şiddetli, 19-22 şiddetli, 14-18 orta derecede, 8-13 hafif derecede ve 7 > normal olarak saptanmıştır [10]. Çalışmada kullanılan ÇDÖ ve HAM-D ölçekleri arasında alınabilecek maksimum puan, kesim noktaları arasında belirgin bir farklılık olmaması nedeniyle tüm hasta grupları için birlikte değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 22.0 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde, grup değişkenlerinin frekans ve yüzdelik değerleri, sayısal değişkenlerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları hesaplandı, iki grup ortalaması arasındaki farkları belirlemede normal dağılımda "t-testi"; ikiden fazla ortalamanın karşılaştırılmasında normal dağılımda; tek yönlü varyans analizi kullanıldı. ÇDÖ ve HAM-D değerlendirmesinde 19 puanının altında ve üstünde kalanların yüzdeleri arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

**BULGULAR:**

Hastalarda ortalama tanı alma yaşı  $5.4 \pm 3.7$  idi. Değerlendirilen hastaların %66.7'sinde ailede en az 1 kişide HME tanısı mevcut idi. Değerlendirmeye dahil edilen hastaların %68.1'i (n=49) HME nedeniyle bir veya daha fazla cerrahi girişim geçirmiş olgulardan, %31.9'u (n=23) cerrahi tedavi dışı takip edilmiş olgulardan oluşmakta idi. HME nedenli cerrahi girişim hikayesi olan hastalarda ortalama girişim sayısı 2.2 (1-7) idi. (Tablo 1)

Ağrı, çalışmaya dahil edilen hastaların %72.2'sinde (n=52) en belirgin şikayet idi. Ağrı şikayeti mevcut olan hastaların hangi sıklıkta ağrı yaşadıkları

sorulduğunda ise %80.8'in (n=42) ayda 5 ve daha az gün ağrı yaşadığını ifade edilirken, ayda 20 veya daha fazla gün ağrı şikayeti olan hastalar %5.8'i (n=3) oluşturmaktaydı. Bir ayda ağrı hissedilen gün sayısı arttıkça ÇDÖ ve HAM-D puanlarında anlamlı artış mevcut idi. (p=0.001) Hastaların %31.9'u ağrının günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayabildiğini bildirirken ortalama tüm gruplarda ortalama VAS skoru 7.4±2.4 idi. VAS skoru azaldıkça ÇDÖ ve HAM-D puanlarında anlamlı bir artış tespit edildi. (p=0.005) Ağrı için sürekli ilaç tedavisi alan hastalar çalışmanın %37.5'ini (n=27) oluşturmaktaydı, bu grubun %22.2'si (n=6) ise aldığı tedavinin çoğunlukla işe yaramadığını belirtti. Ağrıyı başlatan en sık sebepler hastaların %52.8'inde koşma iken, %50'sinde kontakt sporlar (futbol, basketbol vb.) idi. (Tablo 2)

Tablo 1: Çalışmamızdaki hastaların demografik verileri

Cinsiyet	Erkek	37 (%51.4)
	Kadın	35 (%48.6)
Ortalama yaş		13.8±2.6 (10-19)
İlk tanı yaşı	<1	7 (%9.7)
	1-5	39 (%54.2)
	6-10	17 (%23.6)
	11-15	9 (%12.5)
Geçirilen ameliyat	Yok	23 (%31.9)
	1	18 (%25)
	2	18 (%25)
	3	13 (%18.1)
Ailede tanı almış	Evet	48 (%66.7)
HME var mı? (1. veya 2. derece akraba)	Hayır	24 (%33.3)
Malign Dejenerasyon		2 (%2.8)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %44.4'ünde HME'ye bağlı sinir veya tendon basısı kaynaklı şikayet mevcut iken, %38.9'unda dışarıdan gözlemlenebilen önkol deformitesi, %44.4'ünde diz çevresi deformitesi, %27.8'inde ayak bileği deformitesi ve %48.6'sında el veya ayak deformitesi mevcut idi. 2 hastada lezyon kaynaklı malign dejenerasyon geliştiği tespit edildi. Eklem çevresinde yer alan lezyonların basıları nedeniyle hastaların sosyo-kültürel aktivitelerini kısıtlayacak şekilde %31.9'u çömelmekte/diz çökmekte, %43.1'i bağdaş kurmakta zorluk çekmekteydi. (Tablo 3)

Opere edilen grupta ortalama yaş 13.7±2.4, opere edilmeden takip edilen grupta ortalama yaş 13.9±2.7 idi ve yaş grupları açısından anlamlı

fark yoktu. (p=0.192) VAS skoru ameliyatsız takip edilen grupta 6.9±3.4 iken opere edilen grupta 7.65±1.7 idi. İlk tanı yaşı ameliyatsız takip edilen grupta ortalama 4.7±2.9 idi ve opere edilen gruba göre anlamlı olarak daha düşük idi (p=0.002). Opere edilen gruptaki hastaların %65.3'ü ameliyat öncesinde lezyonların görüntüsü ve deformite nedeniyle kollarını veya bacaklarını örten uzun kıyafetler giydiklerini belirttiler. Aynı grupta hastaların %32.7'si postop dönemde insizyon skarlarını saklamak amacıyla uzun kıyafetler giymeyi tercih ettiklerini bildirdiler. Opere edilen grupta hastaların %36.7'sinde postop dönemde keloid gelişimi belirgin idi.

Tablo 2: Çalışmamızdaki hastaların ağrı ile ilgili verileri

Ağrı	Yok	20 (%27.8)
	Var	52 (%72.2)
Ayda kaç gün ağrılı?	0	20 (%27.8)
	1-5	42 (%58.3)
	5-10	7 (%9.7)
	>20	3 (%4.2)
Ortalama VAS skoru		7.4±2.4
Ağrıyı başlatan sebep	Koşma	%52.8
	Kontakt spor	%50
	Yürüme	%18.1
	Diğer	%5.6
Ağrı nedeniyle sürekli ilaç kullanımı		%37.5
Ortalama Çocuk Depresyon Ölçeği Puanı		11.8±5.5
Okulda Aktivite Muafiyeti		26 (%36.1)

Tablo 3: Çalışmamızdaki hastaların lezyon sayıları, deformite ve fonksiyonel kısıtlılıkları

Ortalama toplam ekstremitte lezyon sayısı	27.1±9.3
Ortalama üst ekstremitte lezyon sayısı	7±3.5
Ortalama alt ekstremitte lezyon sayısı	20.2±6.7
Önkol deformitesi	28 (%38.9)
Diz çevresi deformitesi	32 (%44.4)
Ayak bileği deformitesi	20 (%27.8)
El veya ayak deformitesi	35 (%48.6)
Diz çökme	23 (%31.9)
Bağdaş kurma	31 (%43.1)

Ortalama ÇDÖ ve HAM-D skoru 11.8±5.5 (4-22) idi. Ameliyatsız takip edilen grupta ÇDÖ ve HAM-D ortalama 9.4±4.7, opere edilen grupta ise

12.9±5.6 idi. Opere edilen grupta ÇDÖ VE HAM-D ortalama puanı 19 ve üzeri olmasa da ortalama değeri anlamlı olarak yüksek bulundu. (p=0.040) Geçirilen ameliyat sayısı arttıkça ÇDÖ VE HAM-D puanları da anlamlı olarak artmakta idi. (p=0.015) Değerlendirmeye alınan hastaların %36.1'i (n=26) HME nedeniyle okulda özel muamele görmekteydi (beden eğitimi derslerinden muafiyet, kısıtlı spor aktiviteleri vb.).

Radyografide ve fizik muayenede belirlenen ortalama üst ve alt ekstremitelerde toplam lezyon sayısı 27.1±9.3 idi. Ortalama alt ekstremitelerde lezyon sayısı 20.2±6.7, ortalama üst ekstremitelerde lezyon sayısı ise 7±3.5 idi. Ekstremitelerde tespit edilen lezyon sayısı arttıkça ÇDÖ VE HAM-D puanı da anlamlı olarak artmış bulundu (p=0.004), ancak ÇDÖ VE HAM-D'nün alt ekstremitelerde lezyon sayısı ile ilişkisi (p=0.003) üst ekstremitelerde lezyon sayısına göre (p=0.042) daha anlamlı idi.

#### TARTIŞMA:

Herediter multipl egzostozis (HME) ele gelen kemik kitleleri ile karakterize, nadir gözlenen (%0.002) otozomal dominant bir hastalıktır [1,5]. Hastalığın tanı aldığı yaş genellikle pediatrik yaş grubu olmakla birlikte sıklıkla mevcut kitlede büyüme, ekstremitelerde deformite gelişimi eklem hareket kısıtlılığı ve ağrı ilk şikayetler olarak ortaya çıkabilmektedir [1-6]. HME patogenezi göz önüne alındığında büyümenin hızlandığı dönemlerde mevcut kitlelerde eş zamanlı büyüme beklenmektedir [1,4]. Önkol (radius-ulna) ve bacak (tibia-fibula) gibi iki uzun kemiğin birbirine yakın seyrettiği anatomik bölgelerde büyümenin hızlandığı dönemlerde deformite gelişimi sıklıkla gözlenirken özellikle uzun kemik büyüme plaklarına yakın seyreden lezyonlar da eklem hareket kısıtlılığı ve deformite gelişimine yol açabilmektedir [3-5]. Ağrı ise HME hastalarında ağrı ilk ve en önemli şikayet olmakla birlikte etyolojisinde pediatrik yaş grubunda harekete bağlı kitle üzerinde bursit gelişimi, büyüyen kitlenin damar veya sinir yapılarına basısı veya periostu etkilemesi bildirilmiştir [1,2,5,6]. Çalışmamızda 6-17 yaş arası pediatrik hasta grubunda, ağrının hastaların günlük yaşamlarına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Literatürdeki benzer çalışmalar değerlendirildiğinde, Darilek ve arkadaşlarının pediatrik ve erişkin hastaların yaşam kalitesini değerlendirdiği 293

hastalık seride %84 ağrı şikayeti bildirilmiştir [6]. Benzer şekilde çok merkezli bir çalışmada ise pediatrik hastalarda %75 ağrı oranı bildirilmekle birlikte bu hastaların 1/3'ünün ağrısı orta derece ve şiddetli ağrı olarak tariflendiğini belirtilmiştir [5]. Serimizde özellikle pediatrik hastalarda benzer sonuçlara ulaşmakla birlikte hastaların %19.4'ünde ağrı VAS skoru <6 olarak tariflenmiştir. Ağrının mevcut olduğu gün sayısı değerlendirildiğine, benzer çalışmalarda %31-45.3 olarak bildirilen 20 gün ve üzerinde ağrı süresi çalışmamızda %5.8 olarak belirlendi [5,6]. Çalışmamızda ameliyatsız takip edilen hastaları özel olarak değerlendirdiğimizde ise ayda 10-15 gün arası ağrı yaşadığını belirten 1 hastamız mevcut idi. Çalışma grubuna aldığımız hastalarda HME aynı derece ve şiddette hastaları etkilememekteydi ancak ağrıyı algılama ve tarif etme durumları değerlendirildiğinde yaştan bağımsız olarak daha önce HME nedeniyle opere edilen grupta ağrının anlamlı oranda daha şiddetli algılandığı tespit edildi. (p=0.001)

Ağrı yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktör olmakla birlikte benzer çalışmalarda özellikle HME'li erişkin hastaların %28'inin ağrı nedeniyle iş değiştirdiği, %50 hastanın ise daha önce aktif şekilde yapabildikleri spor aktivitelerini bırakmak zorunda kaldıkları bildirilmiştir [6]. Okul çocuklarının değerlendirildiği bir çalışmada ise %53 hasta okulda sorun yaşadığını bildirmiş, özellikle beden eğitimi gibi derslerde %28.2 oranında muafiyet, %14.1 yazma sorunu ve %12.9 özel destek (bilgisayar, özel program) aldığı bildirilmiştir [5]. Çalışmamızda ise %20.8 yazı yazmada sorun, %36.1 okulda beden eğitimi derslerinden muafiyet tespit edilirken özellikle opere edilen grupta %42.9'luk beden eğitimi ders muafiyeti belirlendi. Literatürde benzer şekilde ağrı şikayeti olan pediatrik HME hastalarının okulda 3.48 kat daha fazla sorun yaşadığı bildirilmiştir [5]. Hastaların %31.9'u HME'nin yaşamını fonksiyonel olarak kısıtladığını ifade ederken %22.2'si mevcut hastalığının sosyal ilişkilerini etkilediğini belirtmekte idi.

Literatürde HME olgularının %75-80 arasında değişen oranlarda dışarıdan gözlenebilen belirgin deformite tespit edildiği bildirilmekteyken deformitelerin sıklıkla önkol (%44-50), ayak bileği (%32-45) ve diz çevresinde (%20-40) tespit edildiği belirtilmiştir [5,11]. Serimizde literatürdekine benzer şekilde %38.9 önkol deformitesi, %27.8 ayak bi-

leği deformitesi, %44.4 diz çevresi deformitesine ek olarak %48.6 oranında el ve ayak deformiteleri (kısa metakarp veya metatars) tespit edilmiştir. Çalışmamızda HME olgularında ekstremitelerin radyolojik değerlendirmesiyle belirlenen lezyon sayısı ile ağrı arasında anlamlı bir ilişki belirlenmedi ancak lezyon sayısı ile hastaların ÇDÖ VE HAM-D puanları arasında belirlenen anlamlı ilişki dikkat çekici idi. Özellikle de daha önce opere edilmiş hasta grubunda lezyon sayısı arttıkça depresyon anlamlı olarak artmakta idi.

Çalışma grubumuzdaki hastaların büyük bir kısmı özellikle ekstremitelerini kapatan kıyafetler tercih ettiklerini bildirdiler ancak mevcut çalışmalarda sosyokültürel anlamda böyle bir ihtiyaç bildirilmediği belirlendi [5,6,11]. Opere edilmeyen grupta ekstremiteleri örten kıyafet tercihinin neden olan faktörün deformiteler ve kitleleri saklama amacı olduğu, opere edilen grupta ise mevcut insizyon skarlarını kapatma amaçlı olduğu öğrenildi. Opere edilen grupta hastaların 1/3'ünden fazlasında postoperatif dönemde keliod gelişimi belirgindi. Buna neden olan faktörün lezyonların genellikle eklem çevresinde ortaya çıkması ve cilt insizyonlarının bu hareketli yüzey üzerinde iyileşme sağlamaya çalışması olduğu düşünüldü.

Literatürde yer alan çalışmalardan farklı olarak hastalar eklem çevresinde yer alan lezyonların basısı nedeniyle özellikle bağdaş kurma ve diz çökme aktivitelerini yapamadıklarını bu hareket kısıtlılıklarının toplumumuza özel bazı sosyokültürel aktiviteleri de içeren etkileşimlerini (spor aktiviteleri, ibadet, yer sofrasında oturma vb.) kısıtladığını bildirmişlerdir. Hatta çalışmamızdaki hastaların bazılarında ilk şikayet diz çökme veya bağdaş kuramama ile farkedilen eklem hareket kısıtlılığı idi. Diz çökme ve bağdaş kuramama şikayetleri mevcut olan hastalarda hem VAS skoru hem de ÇDÖ VE HAM-D anlamlı olarak yüksek bulundu. (p=0.004)

Kovacs ve arkadaşlarının ortaya koyduğu ÇDÖ pediatrik hasta grubunda depresyonu değerlendirme amacıyla kullanılmaktadır [8-9]. HAM-D, 1960 yılında Hamilton tarafından geliştirilmiş ve depresyonun şiddetini ölçmek amacıyla tasarlanmıştır [10]. Uzun süreli tedavisi ve tekrarlayan ameliyatlara maruz kalan HME hastalarında pediatrik hasta grubunun depresyon indeksi de-

ğerlendirildiğinde hastaların ortalama ÇDÖ ve HAM-D puanının depresyon belirtisi için sınır olan 19'un altında olduğu tespit edildi. Yüksek ÇDÖ VE HAM-D puanlarının geçirilen ameliyat sayısı (p=0.015), bir aydaki ağırlı gün sayısı (p<0.001), düşük VAS skoru (p=0.005) ve ekstremitelerde yer alan lezyon sayıları (p=0.003) ile anlamlı olarak ilişkili olduğu belirlendi. ÇDÖ VE HAM-D puanı 19'un üzerinde tespit edilen hastalar (%18.1) ortalama 7.9±3.6 yıldır HME tanısı ile takip edilen ve ortalama 2 ameliyat geçirmiş hastalardan oluşmakta idi. Çalışmamızda hastalığın süresi uzadıkça depresyonun anlamlı olarak arttığı tespit edildi. (p=0.042)

Kısıtlılıklar: Çalışma grubu sayısı detaylı istatistiksel değerlendirme yapabilmek için sınırlı idi. HME hastalığına ait lezyon yükü ve gelişen deformiteler çeşitlilik göstermekteydi bu nedenle bir standardizasyon mümkün olmamakla birlikte lezyon sayıları, ağrı ve deformite varlığı farklı gruplar içerisinde istatistiksel olarak değerlendirilerek bias mümkün olduğunca aşılıma çalışıldı. ÇDÖ değerlendirilirken 8 yaşındaki hastalar ile 16 yaşındaki hastaların ağrıyı algılama ve tanımlama yetilerinin doğal olarak farklılık gösterdiği bilinmekte idi ancak bu sorun hastalara bakmakla yükümlü ebeveynlerin gözlemleri de göz önünde bulundurularak aşılmaya çalışıldı.

Sonuç olarak: HME erken tanı ve uygun tedaviler ile komplikasyonları ve potansiyel sekelleri önlenilebilir bir hastalıktır ancak hastalığın pediatrik yaş grubunda yaşam kalitesini etkileyebilen komplikasyonları olduğu da unutulmamalıdır. Pediatrik hasta grubu özellikle büyüme piki dönemlerinde uygun sıklıkta takip edilmelidir. Ağrı pediatrik HME hastalarında sosyokültürel aktiviteleri ve etkileşimi kısıtlayabilen en önemli sorunlardan biridir. Geçirilen ameliyat sayısı, bir ayda yaşanan ağırlı gün sayısı, düşük VAS skorları ve artmış lezyon sayıları HME hastalarında yaşam kalitesini negatif etkileyen ve pediatrik yaş grubunda depresyona yol açabilen faktörlerdir. HME hastalığının süresi pediatrik hastalarda depresyon ile ilişkili olabilir.

**Çıkar Çatışması:** Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansman:** Yazar bu yazının araştırma ve yazar-

lık sürecinde herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Shapiro F, Simon S, Glimcher MJ. Hereditary multiple exostoses. Anthropometric, roentgenographic, and clinical aspects. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61:815-24. PMID: 225330.
2. Pierz KA, Stieber JR, Kusumi K, Dormans JP. Hereditary multiple exostoses: one center's experience and review of etiology. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;(401):49-59. PMID: 12151882.
3. Porter DE, Emerton ME, Villanueva-Lopez F, Simpson AH. Clinical and radiographic analysis of osteochondromas and growth disturbance in hereditary multiple exostoses. *J Pediatr Orthop.* 2000 ;20(2):246-50. PMID: 10739291.
4. Stieber JR, Dormans JP. Manifestations of hereditary multiple exostoses. *J Am Acad Orthop Surg.* 2005 Mar-Apr;13(2):110-20. Review. PMID: 15850368.
5. Goud AL, de Lange J, Scholtes VA, Bulstra SK, Ham SJ. Pain, physical and social functioning, and quality of life in individuals with multiple hereditary exostoses in The Netherlands: a national cohort study. *J Bone Joint Surg Am.* 20126;94(11):1013-20. PMID: 22637207.
6. Darilek S, Wicklund C, Novy D, Scott A, Gambello M, Johnston D, Hecht J. Hereditary multiple exostosis and pain. *J Pediatr Orthop.* 2005;25(3):369-76. PMID: 15832158.
7. Mirpuri RG, Brammeier J, Chen H, Hsu FP, Chiu VK, Chang EY. Spinal cord stimulation for treatment of the pain associated with hereditary multiple osteochondromas. *J Pain Res.* 2015 Aug 18;8:557-60. doi: 10.2147/JPR.S86790. eCollection 2015. PMID: 26316806
8. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatr.* 1981 Feb;46(5-6):305-15. PMID: 7025571.
9. Öy, B. Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi,* 1991;2(2):132-136.
10. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demiregi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry.* 2001;42(2):161-5.PMID: 11244153.
11. Schmale GA, Conrad EU 3rd, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76(7):986-92. PMID: 8027127.

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Aycan OE. Pain and Depression in Pediatric Hereditary Multiple Exostoses Patients. *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):287-292. Turkish doi:10.30565/medalanya.555003

## The Effect of Diabetes Mellitus on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease

### Diabetes Mellitusun Parkinson Hastalığında Non-Motor Semptomlar Üzerine Etkisi

Nilüfer Büyükkoyuncu Pekel<sup>1\*</sup>

1.Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of the study is to investigate the effect of diabetes mellitus (DM) on non-motor symptoms in Parkinson's Disease (PD).

**Patients and Methods:** The study included 73 patients with DM and 30 without DM who were followed-up with the diagnosis of PD at the neurology outpatient clinic. The United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn Yahr Staging (HYE) was performed. In both groups Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Anxiety Inventory (HAI), Pitsburg Sleep Quality Scale (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS) and Insomnia Severity Index (ISI) were performed.

**Results:** There was no significant difference between the two groups in terms of HAI, BDI, ISI and ESS scores. There was no significant difference in the rates of depression, anxiety disorders and daytime sleepiness in the groups with and without DM. According to the PSQI, the ratio of those with poor sleep was the same. When all the questions of the non-motor symptoms questionnaire were evaluated separately, the ratio of those who answered yes to the question "Was there excessive sweating?" was significantly higher in the diabetic group ( $p = 0.036$ ). The risk of excessive sweating in patients with PD who had DM was 13 times higher than those without DM.

**Conclusion:** DM is a parameter that increases the rate of excessive sweating in patients with PD.

Keywords: Parkinson's disease, diabetes mellitus, non-motor symptoms.

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada diabetes mellitusun (DM) Parkinson hastalığında (PH) görülen non-motor semptomlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntemler:** Nöroloji polikliniğinde PH tanısı ile takipli, DM olan 30, DM olmayan 73 hasta çalışmaya dahil edildi. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) uygulandı ve Hoehn Yahr Evrelemesi (HYE) yapıldı. Her iki gruba Non-motor Semptomlar Anketi (NMSA), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ), Pitsburg Uyku Kalite Ölçeği (PUKÖ), Epworth Gündüz Uykululuk Ölçeği (EUÖ) ve Uykusuzluk Şiddet İndeksi (UŞİ) uygulandı.

**Bulgular:** İki grup arasında HAÖ, BDÖ, UŞİ, EUÖ puanları arasında anlamlı fark yoktu. Diyabetli olan ve olmayan gruplarda depresyon, anksiyete bozuklukları ve gündüz uykululuğu görülme oranları açısından anlamlı fark yoktu. PUKÖ'ne göre uykusu kötü olanların oranı aynıydı. Non-motor semptomlar anketinin tüm soruları ayrı ayrı değerlendirildiğinde "aşırı terleme oldu mu?" sorusuna evet cevabı verenlerin oranı diyabetli grupta anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.036$ ). Diyabetli olan Parkinson hastalarında aşırı terleme görülme oranı, diyabetli olmayanlara göre 13 kat yüksek bulundu.

**Sonuç:** Diyabet, Parkinson hastalarında aşırı terleme oranını artıran bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, diabetes mellitus, non-motor semptomlar.

Geliş Tarihi: 23.05.2019 Kabul Tarihi: 08.08.2019 Yayınlanma Tarihi: 26.10.2019

\*Sorumlu Yazar: Nilüfer Büyükkoyuncu Pekel, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye. Tel: 02243674551 e-mail: niluferbuyuk@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-3749-2144



## GİRİŞ

**P**arkinson hastalığı (PH) beyinde substantia nigra pars compacta bölgesinde dopaminerjik nöronların kaybı, hücre içerisinde alfa-sinüklein denilen inklüzyon cisimciklerinin oluşumu ile seyreden kronik progresif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığından sonra Dünya üzerinde ikinci en sık görülen nörodejenetarif hastalık olan PH'nın prevalansının 55 yaş üstü bireylerde %1 civarında olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde görülme oranı 111/100 000'dir. Etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir. Ana belirtileri tremor, rijidite, bradikinezi ve postural instabilitedir. Hastalar çoğunlukla motor semptomlarla hekime başvurursa da uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete bozukluğu, kabızlık, koku kaybı, cinsel fonksiyon bozuklukları gibi non-motor semptomların önemi her geçen gün artmaktadır. Non-motor semptomların Parkinson hastalarında normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu semptomların tanınması ve tedavi edilmesi hastaların yaşam kalitesinde belirgin düzelleme sağlamaktadır [1-4].

Diabetes Mellitus (DM) pankreas beta hücrelerinden salınan insülin miktarının azalması veya olmaması ya da periferik dokularda insüline karşı duyarsızlık gelişimi ile oluşan ve kan şekerinin yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır. Metabolik bir hastalık olmakla beraber sosyal, psikiyatrik, fiziksel ve cinsel problemleri de beraberinde getirir. Tıpkı PH gibi yaşlı popülasyonda sık görülmektedir. 20-60 yaş arası bireylerde DM görülme oranı %7.2 iken, 60 yaş üstü bireylerde bu oran %20'dir [5,6]. Hem DM hem PH ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen DM'un PH'nın kliniği üzerine etkisini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada DM'un Parkinson hastalarında non-motor semptomlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Nöroloji polikliniğinde idiopatik PH tanısı ile takipli, DM tanısı olan 30, DM'u olmayan 73 hasta çalışmaya dahil edildi. Parkinson tanısı United Kingdom Beyin Bankası Parkinson Hastalığı tanı kriterlerine (UK PDS) göre konuldu [7]. Hastalığın ağırlığını değerlendirmek için kullanılan Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği'nin

(BPHDÖ) Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [8]. Evreleme için Hoehn-Yahr Evrelendirmesi (HYE) kullanıldı [9]. Tüm Parkinson hastaları uygun ve etkin tedavi altındaydı. DM tanısı olan Parkinson hastaların tümü Endokrinoloji polikliniğinden takibi olan, anti-diyabetik tedavi altında olan hastalardı. Ancak hastalarda DM tipi, nöropati varlığı, insülin tedavisi alıp, almadıkları ve hipoglisemi varlığı gibi faktörler kayıt altına alınmadı. Tüm katılımcıların demografik özellikleri, özgeçmişleri, beyin tomografisi ve kranial magnetik rezonans'ları incelendi. Hipoksi, travma, normal basınçlı hidrosefali, ilaçlar, zehirlenmeler, beyin tümörleri, vasküler nedenler gibi parkinsonizm yapabilecek nedenler ve Parkinson-plus sendromları çalışmadan dışlandı. Kontrolsüz hipertansiyon (HT) ve kontrolsüz DM'u olanlar, malignitesi, orta ve ağır evre demans tanısı olan ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) puanı 20'nin altında olanlar, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı.

Her iki gruba non-motor semptomların varlığını araştırmak amacıyla non-motor semptomlar anketi, depresyon varlığını araştırmak amacıyla Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), anksiyete varlığını araştırmak amacıyla Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAÖ), uyku bozukluklarının varlığını araştırmak amacıyla Pitsburg Uyku Kalite Ölçeği (PUKÖ), Epworth Gündüz Uykululuk Testi (EUÖ) ve Uykusuzluk Şiddet İndeksi (UŞİ) kullanıldı. DM tanısı olan ve olmayan Parkinson hastaları arasında karşılaştırma yapıldı.

Motor olmayan belirtiler anketi: Motor olmayan belirtilerin teker teker sorgulandığı 30 sorudan oluşan ve her soru için "evet" veya "hayır" şeklinde yanıt içeren be testin Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır [10].

Beck Depresyon Ölçeği: Bu ölçeğin amacı depresif belirtilerin düzeyini ölçmektir. Katılımcının kendi kendine cevapladığı 21 sorudan oluşan bu testte puanın yüksek olması depresyon düzeyinin ağır olduğunu göstermektedir. Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış, kesme puanının 17 olarak belirlenmiştir [11].

Hamilton Anksiyete Ölçeği: Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulandığı 14 maddeden oluşan bu testin geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Psişik ve somatik olmak üzere iki bö-

lümünden oluşmaktadır. Kesme puanı 6 kabul edilmiş olup, 6 ve üzeri puan alanlar anksiyetesi olan bireyler olarak değerlendirilir. 15 ve üstü majör anksiyete bozukluğu; 6-14 arası minör anksiyete bozukluğu olarak kabul edilir [12].

**Pittsburg Uyku Kalite Ölçeği:** Son bir aydaki uyku kalitesini değerlendiren bu testin 7 alt ölçeği bulunmaktadır. Bunlar subjektif uyku kalitesi (K1), uyku latensi (K2), uyku süresi (K3), alışılmış uyku etkinliği (K4), uyku bozuklukları (K5), uyku ilacı kullanımı (K6) ve gündüz işlevsellik kaybı (K7) şeklinde sıralanabilir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan bu testin kesme puanı 5'dir [13].

**Epworth Gündüz Uykululuk Testi:** Gündüz uykululuğunu değerlendirmek için geliştirilen bu testin kesme puanı 10'dur. 10 puanın üstü gündüz uykululuğuna işaret etmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır [14].

**Uykusuzluk Şiddet İndeksi:** Uykusuzluk şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilen bu testin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Toplam 7 sorudan oluşan bu testten alınabilecek maksimum puan 28'dir. 22-28 puan klinik olarak şiddetli uykusuzluk, 15-21 puan orta şiddette uykusuzluk, 8-14 puan uykusuzluk alt eşiği, 0-7 puan klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluk anlamına gelmektedir [15].

Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onam alındı.

**İstatistik:** Shapiro-Wilk testi değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama±standart sapma kullanılmıştır. T-testi, iki bağımsız grup arasında karşılaştırmalarda tercih edilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerler ile verilmiştir. Mann-Whitney U testi iki bağımsız grup arasında karşılaştırmada kullanılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde değerleri (n(%)) ve frekans ile verilmiştir. Bunların karşılaştırmalarında Fisher'in kesin ki-kare testi, Fisher-Freeman-Halton testleri ve Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Spearman korelasyon katsayısı değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde kullanılmıştır. İstatistiksel

analizlerin yapımında IBM SPSS Statistics 21.0 programı kullanılmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Parkinson tanı süresi diyabetli grupta 42 ay iken, diyabeti olmayan grupta 36 aydı (p=0.904). Her iki grupta da başlangıç şekli çoğunlukla tremor hakim formdu ve büyük kısmı sağ taraf başlangıçlıydı. Diyabeti olan grupta ortalama BPHDÖ puanı 32 iken, diyabeti olmayan grupta 28.5'di ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Her iki grupta da hastaların büyük kısmı HYE'ne göre evre-2'de yer alıyordu. Tüm hastaların %25.5'i evre 1; %46.1'i evre 2; %20.6'sı evre 3; %7.8'i evre 4'de yer alıyordu (p=0.745). Her iki grubun demografik özellikleri tablo-1'de özetlenmiştir. BDÖ, HAÖ, UŞİ, PUKÖ ve EUÖ puanları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. BDÖ'ne göre diyabeti olan grupta depresyon görülme oranı %7.7 iken, diyabeti olmayan grupta %8.6'dı. EUÖ'ne göre diyabeti olan grupta gündüz uykululuk görülme oranı %57.7 iken, diyabeti olmayan grupta %53.4'dü. PUKÖ'ye göre uykusu kötü olanlar diyabeti olan grupta %76.9 iken, diyabeti olmayan grupta %74.1'di. Gruplar arasında test sonuçlarının karşılaştırılması Tablo-2'de özetlenmiştir. Non-motor semptomlar anketinde yöneltilen sorular ve bu sorulara verilen evet oranları tablo-3'de özetlenmiştir. Toplam 30 sorudan oluşan bu ankette "Aşırı terleme oldu mu?" sorusuna verilen evet oranı diyabeti olan grupta anlamlı derecede yüksekti (p=0.036). Her iki grupta da en yüksek evet oranları gece idrara çıkma, unutkanlık, kabızlık, cinsey fonksiyon bozuklukları ve gündüz uykululuğunda gözlendi. Diyabetin ve diğer faktörlerin "aşırı terlemeyi" etkileyip etkilemediğinin incelenmesi için logistik regresyon (LR) analizi yapıldı. Modelde DM, cinsiyet, yaş, ek hastalıklar, vücut kitle indeksi (VKİ), PH semptomların başlangıç süresi, PH tanı süresi, HYE, EUÖ, UŞİ alınıp, LR analizi yapıldığında son modelde sadece DM'un anlamlı olduğu görüldü (p=0.031). DM tanısı olan Parkinson hastalarında aşırı terleme görülme riskinin sadece PH olanlara göre 13 kat (OR:13, %95 CI: 1,27:133:29) arttığı görülmüştür (p=0.011).



Tablo-1. Diyabeti olan ve diyabeti olmayan Parkinson hastalarının demografik özellikleri.

	DM (+) (n=30)	DM (-) (n=73)	P
Yaş (yıl)	72.3	71.6	0.708
Cinsiyet			
Kadın	13 (%43.3)	34 (%46.6)	0.934
Erkek	17 (%56.7)	39 (%53.4)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.13	26.44	0.001
Tanı süresi (ay)	48	36	0.545
Başlangıç şekli			
Tremor hakim form	29 (%96.7)	63 (%86.3)	0.169
Akinetik rijit form	1 (%3.3)	10 (%13.7)	
Başlangıç tarafı			
Sağ	14 (%50)	34 (%47.9)	0.299
Sol	10 (%35.7)	33 (%46.5)	
İki yanlı	4 (%14.3)	4 (%5.6)	
BPHDÖ	32	28.5	0.443
HYE			
Evre-1	7 (%24.1)	19 (%26.0)	0.745
Evre-2	12 (%41.4)	35 (%47.9)	
Evre-3	8 (%27.6)	13 (%17.8)	
Evre-4	2 (%6.9)	16 (%8.2)	

DM:Diabetes mellitus. VKİ:Vücut kitle indeksi. BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği. HYE: Hoehn-Yahr Evrelendirmesi.

Tablo-2. Gruplar arasında test sonuçlarının karşılaştırılması.

	DM (+) (n=30)	DM (-) (n=73)	P
BDÖ puanı	7.5	7.5	0.315
BDÖ			
Depresyon var	2 (%7.7)	5 (%8.6)	1.000
Depresyon yok	24 (%92.3)	53 (%91.4)	
HAÖ puanı	6	7	0.316
HAÖ Minor anksiyete bozukluğu olanlar	24 (%100)	50 (%98.1)	0.690
EUÖ puanı	11	10	0.767
EUÖ			
Gündüz uyukluluğu var	15 (%57.7)	31 (%53.4)	0.901
Gündüz uyukluluğu yok	11 (%42.3)	27 (%46.6)	
PUKÖ puanı	7	7	0.719
PUKÖ			
Uyku kalitesi kötü olanlar	20 (%76.9)	43 (%74.1)	1.000
Uyku kalitesi iyi olanlar	6 (%23.1)	15 (%25.9)	
UŞİ puanı	5	4	0.727
UŞİ			
Önemsiz düzeyde uykusuzluk	18 (%69.2)	47 (%81)	0.330
Uykusuzluk alt eşiği	6 (%23.1)	5 (%8.6)	
Orta şiddette uykusuzluk	1 (%3.8)	3 (%5.2)	
Şiddetli uykusuzluk	1 (%3.8)	3 (%5.2)	

BDÖ:Beck Depresyon Ölçeği. HAÖ: Hamilton Anksiyete Ölçeği. UŞİ:Uykusuzluk Şiddet İndeksi. EUÖ: Epworth Uyukluluk Ölçeği. PUKÖ: Pitsburg Uykü Kalite Ölçeği.

## TARTIŞMA

PH çoğunlukla motor bulgular ile tanınsa da non-motor semptomların oranı da oldukça yüksektir. Hastalığın ileri evrelerinde görülebildiği gibi hastalık ortaya çıkmadan yıllar öncede görülebilmektedir. Bunlar arasında en sık karşılaşılanlar kabızlık, gece idrara çıkma, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete bozuklukları, koku kaybı, cinsel fonksiyon kaybıdır. Çoğu zaman hastanın bu semptomların hastalığın kendisinden kaynaklandığını bilmemesi, semptomları hekimine iletmemesi, doktorun yoğunluk içerisinde bunları sorgulama şansının olmaması nedeniyle gözden kaçmaktadır. Non-motor semptomların tedavisiz kalması da yaşam kalitesini belirgin ölçüde düşürür [1-4]. Literatürde PH'da non-motor semptomların araştırıldığı çok sayıda çalışma bulunmasına karşın DM'un PH'nın semptomları üzerine etkisini araştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Araştırdığımız kadarıyla, literatürde benzer bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamız PH'da DM'un non-motor semptomlar üzerine etkisinin araştırıldığı ilk ve

tek çalışma olması muhtemeldir.

Motor semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce non-motor semptomların görülmesinin santral sinir sisteminde Lewy patolojisinin ilerlemesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalık ortaya çıkmadan yaklaşık 20 yıl önce enterik plexus, olfaktor bulbus, 10. kranial sinir ve spinal kord da patolojinin başladığı, bu bölgelerin etkilenmesine bağlı olarak uyku bozuklukları, kabızlık, mesane bozuklukları görülmeye başladığı bilinmektedir. PH ortaya çıkmadan yaklaşık 10 yıl önce L. Seruleus, Kaudal rafe ve magnosellüler alanda patoloji saptanmış ve bunlara paralel olarak klinikte hiposmi, depresyon ve ağrı gibi semptomlar görülmektedir. Lewy patolojisinin substantia nigra, amigdala, meynert nukleusu'na taşınması ile hastalığın tremor, rijidite ve akinezi gibi klinik semptomları görülmeye başlar. Temporal lob ve prefrontal korteksin etkilenimi ile denge bozuklukları, düşmeler, bilişsel bozukluklar görülür. Nihayet ikincil daha sonra birincil motor ve duyu alanlarının tutulumu ile yatağa bağımlılık ve demans gelişir [4].

Tablo-3. Non-motor semptomlar anketindeki sorular ve verilen evet oranları.

	DM (+) (n=30)	DM (-) (n=73)	P
1.Salya akışı	%30	%23.7	0.836
2.Koku kaybı	%45	%34.2	0.602
3.Yutma zorluğu	%25	%23.7	0.339
4.Bulantı/kusma	%30	%18.4	0.339
5.Kabızlık	%60	%55.3	0.946
6.Fekal inkontinans	%5	%10.5	0.650
7.Konstipasyon	%25	%15.8	0.487
8.Fazla idrar gelmesi	%50	%73.7	0.130
9.Gece idrara gitme	%95	%89.5	0.650
10.Ağrı	%60	%68.4	0.726
11.Kilo kaybı	%5	%10.5	0.650
12.Unutkanlık	%65	%71.1	0.861
13.Etrafa ilgi azalması	%25	%31.6	0.826
14.Olmayan sesler/ görüntüler	%10	%10.5	1.000
15.Dikkat dağınıklığı	%50	%34.2	0.376
16.Üzgün hissetme	%40	%55.3	0.407
17.Kaygı/korku/panik	%40	%35.1	0.940
18.Cinsel istek azlığı	%50	%30	0.411
19.Cinsel ilişkide zorluk	%75	%40	0.120
20.Baş dönmesi	%70	%64.9	0.922
21.Düşme	%45	%36.8	0.748
22.Uyanık kalmada zorluk	%55	%55.3	1.000
23.Uyku bozuklukları	%40	%47.4	0.796
24.Canlı rüyalar	%50	%50	1.000
25.Uykuda konuşma	%45	%42.1	1.000
26.Huzursuz bacak sendromu	%15	%26.3	0.509
27.Bacaklarda şişme	%20	%5.3	0.168
28.Aşırı terleme	%35	%10.5	0.036
29.Çift görme	%10	%10.5	1.000
30.Hayaller görme	%5	%2.6	1.000

PH'da en sık karşılaşılan non-motor semptomlardan biri psikiyatrik belirtilerdir. Bunlar içerisinde depresyon ve anksiyete bozuklukları başı çekmektedir. Değişen oranlar verilmekle birlikte her ikisi için de ortalama görülme oranı %40 düzeyindedir. Diğer kronik nörolojik hastalıklar ile karşılaştırıldığında bu oran çok daha yüksektir. PH'da depresyon ve anksiyete bozukluğu genelde birlikte görülür. Burada görülen psikiyatrik belirtiler kronik bir hastalıkla başa çıkmaya bağlı gelişen bir reaksiyon olabileceği gibi hastalığın kendi nörobiyolojik yapısına bağlı olarak ta gelişebilmektedir [16].

Diyabette de psikiyatrik semptomlar sıklıkla görülmektedir. Bunların başında depresyon ve anksiyete bozuklukları gelmektedir. Diyabetik komplikasyonu olan hastalarda depresyon görülme oranı %68, anksiyete görülme oranı %10 iken; diyabetik komplikasyonu olmayan hastalarda bu oranlar sırasıyla %38.9 ve %3.7 bulunmuştur. Diyabette görülen psikiyatrik semptomların oluşum mekanizması ile ilgili değişik görüşler vardır. Yine kronik bir hastalığın getirdiği yükün yanı sıra kan şekeriindeki değişiklikler de direk olarak santral sinir sistemini etkileyebilmektedir [5]. Bizim çalışmamızda diyabeti olan Parkinson hastalarında depresyon görülme oranı %7.7 iken, diyabeti olmayan Parkinson hastalarında bu oran %8.6'dı. Bu oranların literatürün altında olmasının depresyon değerlendirmek için kullanılan BDÖ'de kesme puanının 17 olarak alınmasına bağlı olduğu düşüncesindeyiz. Çalışmamızda diyabeti olan Parkinson hastalarının tümünde, diyabeti olmayan Parkinson hastalarının %98.1'de minör anksiyete bozukluğu görülmüştür ki bu oranlar literatürün biraz üzerindedir. Diyabeti olan ve olmayan Parkinson hastaları karşılaştırıldığında depresyon ve anksiyete görülme oranları arasında anlamlı farklılık gözlemedi (sırasıyla p=1.000, p=0.690).

PH'da uyku bozuklukları hastalığın kendisine bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi kullanılan ilaçlara bağlı olarakta ortaya çıkabilmektedir. Başta gündüz uykululuğu olmak üzere, uykusuzluk, uyku kalite bozuklukları görülebilir. Motor semptomların progresyon göstermesi ile beraber uyku bozuklukları da artar ve hastaların yaşam kalitesini düşürür [17]. DM'un uyku ile ilişkisi incelendiğinde bu ilişkinin çift taraflı olduğu görülür. Uyku bozuklukları diyabet gelişimine zemin hazırladığı gibi; diyabette özellikle nöropati, obstrüktif uyku apnesi gibi komplikasyonları ile uyku kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir [18,19]. Bizim çalışmamızda hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan grupta hastaların yarısından fazlasında gündüz uykululuğu vardı. PUKÖ'ye göre uyku kalitesi kötü olanların oranı diyabetli grupta %76.9 iken, diyabeti olmayan grupta %74.1'di. UŞİ'e göre orta ve şiddetli düzeyde uykusuzluk görülme oranı diyabeti olan grupta %7.6 iken, diyabeti olmayan Parkinson hastalarında bu oran %10.4'dü. Uyku bozuklukları karşılaştırıldığında diyabeti olan ve diyabeti olmayan parkinson hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Non-motor semptomlar anketinde hem diyabeti olan hem de diyabeti olmayan Parkinson hastalarında en sık semptom gece idrara çıkma şikayeti idi. Diyabetli Parkinson hastalarının %95'inin, diyabeti olmayan Parkinson hastalarının %89.5'inin "gece idrara çıkıyor musunuz?" sorusuna evet cevabı verdiği görülmüştür. Literatüre bakıldığında Parkinson hastalarında üriner semptomlara %25-50 oranında rastlanmaktadır. Üriner semptomların patogenezinde başlıca mesane hiperaktivitesi yer almaktadır. Normalde miksiyon refleksini baskılayan dopamin bazal ganglion döngüsünün disfonksiyonuna bağlı olarak semptomların ortaya çıktığı düşünülmektedir [20]. DM'da üriner semptomlar normal popülasyona göre daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bunun mekanizması ile ilgili olarak ortaya atılan çeşitli görüşler vardır. Bunların başında mesaneyi innerve eden sinirlerin nöropatisi gelmektedir. Uzun süreli hiperglisemi mesaneyi innerve eden sinirlerin nöropatisine, bu da detrusör kasının fonksiyonunu kaybetmesine yol açar. Tüm bu mekanizmalar karşımıza üriner inkontinans, dizüri, üriner retansiyon ve urge ile çıkmaktadır [21]. PH'da hastaların en çok sıkıntı yaşadığı semptomlardan biri olan kabızlığın hem santral sinir sisteminde hem de kolonda dopaminergic nöronların kaybına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir [22]. DM'da otonom nöropatiye bağlı gelişen kabızlık %60 gibi yüksek bir oranda görülmektedir. Diyabetik enteropati gelişen hastalarda miyenterik sinir pleksusunun zayıflaması, bağırsak motilitesinin azalması ve konstipasyon ile sonuçlanmaktadır [23]. Kognitif bozuklukların PH'da erken evrelerde görülme oranı düşükken hastalık ilerledikçe bu oran artar. Yıllık ortalama %10'luk bir insidansa sahiptir. Parkinson demansı gelişiminde en önemli faktör Lewy patolojisidir. Genellikle dikkat, görsel algılama, tanıma hafızasında zayıflık ile seyreden bir diseksekütif sendrom şeklinde kendini gösterir [24].

Hiperhidroz, ekrin ter bezlerinin aşırı çalışmasına bağlı olarak ortaya çıkan aşırı terleme durumudur. Non-motor semptomlar anketinde yer alan "aşırı terleme oldu mu?" sorusuna evet cevabı verenlerin oranı diyabetli grupta anlamlı derece yüksek bulunmuştur ( $p=0.036$ ). Diyabetin ve diğer faktörlerin "aşırı terlemeyi" etkileyip etkilemediğinin incelenmesi için LR analizi yapıldığında son modelde sadece DM'un anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.031$ ). Diyabetli Parkinson hastalarında aşırı

terleme görülme riskinin sadece parkinsonu olanlara göre 13 kat ( $OR:13$ , %95 CI: 1,27:133:29) arttığı görülmüştür ( $p=0.011$ ). Aşırı terleme PH'da %10 ile %100 arasında değişen oranlarda görülmekte, otonom disfonksiyon spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir. Hastalığın erken evrelerinde bile görülebilen bu şikayet hastaların yaşam kalitesini düşürür ve sosyal hayatını olumsuz etkiler. Daha çok erken başlangıçlı Parkinson hastalarında görülmektedir. Diskineziler ile beraber görülmesi artmış fiziksel aktiviyete bağlı olabilir. Hastalığın progresyonu ile artış gösterdiği düşünülmektedir. Motor dalgalanmaların azaltılmasının bu hastalarda terlemeyi de azaltabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle aşırı terlemeden muzdarip Parkinson hastalarında bunun önüne geçebilmek için apomorfine pompa, L-dopa-karbi-dopa intestinal jel uygulaması veya derin beyin stimülasyonu tercih edilebilir [25]. DM'da aşırı terleme öncelikle hipoglisemin bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetli hastada periferik nöropati gelişmiş ise gövdede kompensatuvar hiperhidroz görülebilir. Ayrıca yemeklerden sonra alın, yüz ve boyunda fizyolojik bir yanıt olarak ortaya çıkan gustatuvar hiperhidroz da görülmektedir [26].

**Kısıtlılıklar:** Hasta sayısının az olması, DM tipinin belirtilmemesi, diyabetli Parkinson hastalarında anti-diyabetik tedavilerin ayrıntılarının, kan şekeri ve hemoglobin A1c gibi laboratuvar değerlerinin verilmemesi, bu laboratuvar değerleri ile test sonuçları arasında korelasyon yapılmaması, nöropati varlığı, hipoglisemi varlığı gibi terlemeyi etkileyecek faktörlerin belirtilmemesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

**Sonuç:** Non-motor semptomlar hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü gibi bakım verenlerin yükünü de arttırmaktadır. Tedaviyle bu semptomların çoğunun kontrol altına alınabileceği bilinmektedir. Gerek hastaların gerekse hekimlerin bu semptomları atlama nedeniyle çoğu zaman tedavi edilememektedir. Non-motor semptomlar anketi gibi basit ve kısa testler ile bu semptomları yakalamak ve kontrol altına alarak hastaların yaşam kalitesini yükseltmek mümkündür. Araştırdığımız kadarıyla, çalışmamız PH'da DM'un non-motor semptomlar üzerine etkisinin araştırıldığı ilk ve tek çalışma olması muhtemeldir. DM'un Parkinson hastalarında bir non-motor semptom olan

aşırı terleme oranını arttırdığını ortaya koymuştur. Nöroloji polikliniğine başvuran diyabetli Parkinson hastaları aşırı terleme açısından sorgulanmalı, hastanın yaşam kalitesini düşüren bir semptom olarak karşımıza çıkıyor ise bu hasta grubunda motor dalgalanmaların önüne geçebilecek tedavi stratejilerinin öncelikle denenmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

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

#### KAYNAKLAR

1. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J*. 1995;2 (1):44-45.
2. Gümüş H, Akpınar Z, Demir O. Erken Evre Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Semptomların Değerlendirilmesi. *Türk J Neurol*. 2013;19(3):97-103. DOI: 10.4274/Tnd.58672.
3. Gökçal E, Gür VE, Selvitop R, Yıldız GB, Asil T. İdiyopatik Parkinson Hastalığında Motor ve Non-motor Semptomlar ve Yaşam Kalitesine Etkileri. *Arch Neuropsychiatry*. 2017;54:143-148. DOI: 10.5152/hpa.2016.12758.
4. Hawkers CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:79-84. PMID: 19846332.
5. Eren İ, Erdi Ö. Tip II diabetes mellitusta komplikasyonların psikiyatrik komorbiditeye etkisi. *3P Dergisi*. 2004;12:209-216. DOI:10.5505/1304.8503.2012.29200.
6. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6. PMID: 12196426.
7. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4. PMID: 1564476.
8. Akbostancı MC, Balaban H, Atbaçoğlu C. Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği Motor Muayene Bölümü ve Anormal İstemsiz Hareketler Ölçeği'nin değerlendiriciler arası güvenilirlik çalışması. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi*. 2000;3(2):7-13.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonizm: Onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427- 442. PMID: 6067254.
10. Bulut B. Parkinson Hastalığı'nda Non-motor Semptomlar Ölçeği Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Parkinson Hast Harek Boz Derg*. 2017(Suppl 1): 3
11. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi*. 1989;7(23):3-13.
12. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yalaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 1998;9(2):114-117.
13. Ağgün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Geçerliliği ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107-115.
14. İzci B, Ardıc S, Firat H, Sahin A, Altınors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008;12:161-8. PMID: 17922157.
15. Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L, Kalafat T. Uykusuzluk Şiddeti İndeksinin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2010;11:248-252.
16. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A Review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to fronto striatal circuitry. *Cog Behav Neurol*. 2003;16(4):193-210. PMID:14665819.
17. Doręowska M, Rudzińska-Bar M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Wiad Lek*. 2019;72(3):425-431. PMID:31050992.
18. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: Targets and Therapy*. 2013;6:79-92. PMID:23403729.
19. Obaseki DO, Kolawole BA, Gomerep SS, Obaseki JE, Abidoye IA, Ikem R, et al. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnea syndrome in a sample of patients with type 2 Diabetes Mellitus in Nigeria. *Nigerian Medical Journal*. 2014;55(1):24-28. DOI:10.4103/0300-1652.128154.
20. Winge K. Lower urinary tract dysfunction in patients with parkinsonism and other neurodegenerative disorders. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:335-56.

PMID:26003253.

21. Danforth KN, Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grod Stein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of stress, urge and mixed urinary incontinence. *J Urol*. 2009;181:193-7. PMID:19013621.
22. Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R et al. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995;346:861-864. PMID: 7564669.
23. Ohlsson B, Melander O, Thorsson O, Olsson R, Ekberg O, Sundkvist G. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis. *Diabetologia* 2006;49:2010-2014. PMID:16832660.
24. Garcia-Plata S, Kramberger MG. Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(5):261-70. PMID: 27502301.
25. Skorvanek M, Bhatia KP. The Skin and Parkinson's Disease: Review of Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Issues. *Mov Disord Clin Pract*. 2016. 8;4(1):21-31. PMID: 30363435.
26. Miller JL, Hurley HJ: Diseases of the eccrine and apocrine sweat glands. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Second edition. Spain, Mosby Elsevier, 2008;531-48.

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
Peker NB. The Effect Of Diabetes Mellitus On Non-Motor Symptoms In Parkinson's Disease. *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):293-299. Turkish doi:10.30565/medalanya.569168

## Bibliometric analysis of the Journal of Joint Diseases and Related Surgery: Part 1: the period before the SCI-E

Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi Dergisinin Bibliometrik Analizi: Bölüm-1: SCI-E öncesi dönem

Ahmet Aslan<sup>1\*</sup>

1.Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Alanya/Antalya, Türkiye.

### ABSTRACT

**Aim:** Bibliometric analysis; It is important for the self evaluation of scientific journals and the determination of editorial policies to increase the impact factor. In this study, the factors affecting the identification and citation of bibliometric data of the Journal of Joint Diseases and Related Surgery (Join Dis Rel Surg) were investigated.

**Material and Methods:** In this retrospective bibliometric study, all Join Dis Rel Surg articles were reviewed for 30 years from the first issue. In this first part of the study, the period before SCI-E was investigated. Author, institution, variety and subject characteristics of the articles were evaluated. Factors affecting to cited were analyzed. Chi-square was used for categorical data, Anova test was used for numerical data and t test was used for posthoc comparison.

**Results:** Of the 688 articles reviewed, 134 (19.5%) received at least one citation. In this study, the most important factor affecting citation, the full text of the articles was available online ( $p < 0.01$ ). In addition, the language of the article was found to be significant ( $p = 0.026$ ). The average number of authors per article was 3.8 and the number of citations was 0.7. Most of the articles were sent from universities.

**Conclusion:** A scientific journal had to make some progress in the development process. The fact that the full texts of the articles published in the journal are accessible on the web is an important factor in receiving citations. In addition, it was evaluated that original research and review articles could receive more citations. However, a well-selected case report may also be cited. Finally, international and English articles may be advantageous in terms of international citations.

Key Words: Bibliometric analysis, Joint Diseases and Related Surgery, cited, Impact factor

### ÖZ

**Amaç:** Bibliyometrik analizler; bilimsel dergilerin iç değerlendirilmesinin yapılması ve etki değerinin artırılmasına yönelik editöryal politikaların belirlenmesi açısından önemlidir. Bu makalede Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi (EHC) Dergisinin bibliyometrik verilerin tanımlanması ve atıf almasını etkileyen faktörler araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Retrospektif bibliyometrik olarak dizayn edilen bu çalışmada: Yayımlandığı ilk sayısından bu yana 30 yıllık süreçteki EHC tüm makaleleri gözden geçirildi. Çalışmanın bu bölümünde SCI-E öncesi dönem araştırıldı. Makalelerin yazar, kurum, çeşit ve konu özellikleri değerlendirildi. Atıf almayı etkileyen faktörler analiz edildi. Kategorik veriler için ki-kare, sayısal veriler için Anova testi ve posthoc karşılaştırmada t testi kullanıldı.

**Bulgular:** Değerlendirilen toplam 688 makaleden 134 ü (%19,5) en az bir atıf almıştır. Bu çalışmada atıf almayı etkileyen en önemli faktör; makalelerin tam metnine internetten ulaşılabilmesi olmuştur ( $p < 0,01$ ). Ayrıca makale dili de atıf almada anlamlı bulundu ( $p = 0,026$ ). Makale başına ortalama yazar sayısı 3,8 ve atıf sayısı 0,7 olarak bulundu. Makalelerin en çok Üniversitelerden gönderildiği tespit edildi.

**Sonuç:** Bilimsel bir derginin gelişim süreci içerisinde bazı mesafeler kat etmesi gerekmektedir. Dergide yayımlanan makalelerin tam metinlerine web ortamında erişilebilir olması, atıf almada önemli bir etkidir. Ayrıca özgün araştırma ve derleme türü makalelerin daha çok atıf alabileceği değerlendirilmiştir. Bununla birlikte iyi seçilmiş bir olgu sunumu da atıf alabilir. Son olarak uluslararası atıf açısından yurtdışı ve İngilizce makaleler avantajlı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Bibliyometrik analiz, Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi, atıf, etki değeri

Geliş Tarihi: 10.09.2019 Kabul Tarihi: 11.10.2019 Yayımlanma Tarihi: 26.10.2019

\*Sorumlu Yazar: Ahmet Aslan, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Alanya/Antalya, Türkiye. Tel: +90 5056462411 mail : draaslan@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5797-1287



**GİRİŞ:**

**B**ibliyometrik analizler; bilimsel yayınların kabulü, arşivlenmesi, önceki çalışmaların ileriye yönelik yol gösterici olması açısından önemlidir ve yayıncılar açısından bilimsel indekslerde derginin etki değerinin arttırılmasına yönelik editöryal politikaların belirlenmesi bu tip bilimsel analizlerin verilerinden yararlanılarak mümkün olabilmektedir [1,2].

“Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi (EHC)” Dergisi, Türkiye Eklem Hastalıkları Tedavi Vakfı'nın bilimsel yayın organıdır. Ortopedi ve Travmatolojinin tüm alanlarında, eklem hastalıkları ve cerrahisiyle ilgili konularda, deneysel ve klinik orijinal araştırma makaleleri, derleme ve olgu sunumu gibi bilimsel makaleleri, çift kör hakemlik sistemi ve editöryal değerlendirme süreçleri sonrası yayımlayan, açık erişimli bilimsel bir dergidir. 1989 yılında yayın hayatına başlamış ve bu güne kadar kesintisiz devam etmiştir. 1989-2001 yılları arasında yılda iki sayı, 2002-2004 arasında yılda dört sayı ve 2005 yılından bu yana yılda üç sayı olarak devam etmektedir. Dergi 1989-2015 yılları arasında Türkçe ve İngilizce yayımlanırken, 2016 yılından itibaren ağırlıklı olarak İngilizce makaleler yayımlanmış ve 2018-1. Sayıdan itibaren tamamen ve sadece İngilizce yayımlanmaktadır. 2002 yılında Ulakbim TR Dizininde dizinlenmeye başlanmıştır. 2002-2004 arasında Artroplastik Artroskopik Cerrahi adıyla ve 1300-0594 ISSN, numarasıyla, 2005 yılından bu yana ise Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi Dergisi adıyla ve 1305-8282 ISSN- 1309-0313 e-ISSN numarasıyla yer almaktadır. 2008 yılından bu yana ise aralıksız SCOPUS indeksinde taranmaktadır. Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi dergisi, 2007'den itibaren SCIE'a (Science Citation Index Expanded); 2008'den başlayarak Index Medicus/MEDLINE'a dahil olmuştur. Nisan 2019 itibariyle Pubmed'de kayıtlı 383 makalesi bulunmaktadır. 2013 yılı 1.sayıdan itibaren Crossref sistemine dahil olmuş ve 10.5606/ehc. Prefix ile yayımlanan tüm makalelere doi numarası verilmektedir. Dergiye sunulan makale taslaklarının değerlendirmesi, 2010'dan beri online olarak yapılmaktadır [3-7]. Diğer yandan EHC, Ortopedi ve Travmatoloji alanında Ülkemizden SCI-E ilk kabul edilen dergidir [8].

**AMAÇ:** Bu makalede Eklem Hastalıkları ve Cerrahisinin 30 yılına ilişkin bibliyometrik verilerin tanımlanması ve atıf almasını etkileyen faktörler araştırılmıştır. Ayrıca gelişmekte olan Türk Tıp dergilerine yol gösterici çıkarımlar sunulması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Retrospektif bibliyometrik olarak dizayn edilen bu çalışmada: Yayımlandığı ilk sayısından bu yana 30 yıllık süreçteki (1989/1-2019/1) tüm makaleler gözden geçirildi. Yapılan ön incelemede EHC dergisinin SCI-E kapsamı öncesi dönem ile SCI-E kapsamındaki dönem makalelerin özellikle atıf alma bakımından önemli farklılıklar içermesi nedeniyle çalışmanın verilerinin homojen ve sonuçlarının objektif olabilmesi açısından iki bölüm olarak sunulması düşünüldü. Bu ilk makalede EHC dergisinin yukarıda belirtilen yöntemler doğrultusunda SCI-E öncesi dönem (1989-2006) verileri değerlendirildi.

**Verilerin toplanması:** 1989-1992 yılları arasındaki makaleler derginin baş editöründen temin edildi. 1993-1999 yılları arasındaki makalelerin başlık ve İngilizce özetlerine derginin web sitesinden ulaşıldı. Yine 1999-2. Sayıdan bu yana olan makalelerin tam metnine yine derginin web sitesinden ulaşıldı.

**Değerlendirme Yöntemleri:** Ulaşılan tüm makaleler öncelikle yazarların özelliklerine göre (yazarların cinsiyeti, yabancı yazar sayısı ve toplam yazar sayısı), kurumlarına göre (ilk ve/veya sorumlu yazarın kurumuna göre; üniversite, devlet ve özel ), makalenin yayım diline (Türkçe ve İngilizce) , türüne göre (Özgün makale, derleme, olgu sunumu, teknik not, editöre mektup), konularına göre (ilgili tabloda belirtilen), göre, çalışmanın disiplinlerine göre (sadece ortopedi, ortopedi dışı ve çok disiplinli) incelendi. Takiben sadece atıf kapsamında değerlendirilebilecek makaleler (orijinal araştırma makalesi, derleme ve olgu sunumu) makale yayım dilindeki başlığıyla Google Akademik [9] arama motorunda taranarak kaç atıf aldığı ve atıfların türü (kendine atıf, başka dergilerde atıf) belirlendi.

**Makale Türleri:** Orijinal araştırma makalesi, olgu sunumu, derleme, editöre mektup ve teknik not olarak sınıflandırıldı. Makale konuları: Artroplastik, Artroskopi-Spor Hekimliği, Omurga, Omuz-Dirsek, El-El bileği, Ayak-Ayak bileği, Onkoloji, Travma, Çocuk ortopedisi ,Genel ortopedi ve diğer. Bir makale birden fazla konu alanıyla çakışıyorsa sa-

dece birinde değerlendirilmiştir (Tablo 1). Makalenin konularının sınıflandırılması EHC web sitesindeki [3] belirtilen bilgilerden de yararlanılarak belirlenmiştir.

Tablo 1: Makalelerin konulara göre dağılımı

No	Sayı	Yüzde	Makale konusu
1	152	22,1	Genel ortopedi
2	99	14,4	Ortopedik Travma
3	67	9,7	Çocuk Ortopedisi
4	66	9,6	Spor yaralanmaları/artroskopisi
5	54	7,8	Artroplasti
6	46	6,7	Ayak-ayak-bileği
7	37	5,4	Deneyisel çalışma
8	37	5,3	Omuz-Dirsek
9	35	5,1	Omurga Hast ve cerr
10	29	4,2	El-Elbileği
11	28	4,1	Diz Cerrahisi
12	25	3,6	Ortopedik Onkoloji
13	13	1,9	Kalça cerrahisi
Total	688	100,0	

EHC tüm makaleleri web sitesinden ulaşılabilirliğine göre (Tam metin, Özet veya yok) gruplara ayrıldı. Ayrıca EHC de yayımlanmış tüm makaleler, orijinal makale dili dikkate alınarak (Türkçe veya İngilizce) Google Scholar / Google akademik tarafından ne kadar atıf aldığı, kendine atıf ve başka dergilerin yaptığı atıf sayıları çıkarılmış, yıllara ve/veya konulara göre analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz: Öncelikle tüm makalelere ait bilgiler Excel de kaydedilerek analiz için sayısal hale getirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler yapılarak, ortalama, standart sapma,% olarak ifade edilmiştir. Anlamlılık testleri SPSS (version 19, IBM, ABD) paket programıyla yapıldı. Kategorik veriler için ki-kare, sayısal veriler için Anova testi ve posthoc karşılaştırmada t testi kullanıldı. Atıf almasını etkileyen faktörler Lojistik Regresyon analiziyle incelenmiştir.

## BULGULAR:

Belirtilen süreçte (1989-1 sayı ile 2006-3.sayı) Toplam 18 ciltte 44 sayı ve 688 makale yayımlanmıştır. Her ciltte en az-en çok (28-51) makale Her sayıda ise 8-31 makale yayımlandığı tespit edildi. Toplam 688 makaleden 554'ü hiç atıf almaz iken (%80,5) , 134'ü (%19,5) en az bir atıf almıştır. Atıf alan makaleler en az-en çok (1-24) , en çok atıf

alan (>10 ) 5 makale (%0,7) 13-24 arası atıf almıştı. Bu çalışmada atıf almayı etkileyen en önemli faktör; makalelerin tam metnine internetten ulaşılabilmesi olmuştur (p=0,000; Tablo 2). Ayrıca makale dili de atıf almada anlamlı bulundu (p=0,026; Tablo 2). Buna karşın Tablo 2' de sunulan diğer faktörler anlamlı bulunmadı.

Tablo 2. Atıf almayı etkileyen faktörler (tüm makaleler için, n=688)

Dil	Alt grubu	P değeri
	1. Türkçe (n=366; %53,2)	0,026
	2. İngilizce (n=322; %46,8)	
Yazar Kurum	1. Üniversite (n=553; %80,4)	0,612
	2. Devlet (n=127; %18,5)	
	3. Özel (n=8; %1,2)	
Makale Disiplin	1. Sadece Ortopedi (n=563; %81,8)	0,858
	2. Çok disiplinli (n=95; %13,8)	
	3. Ortopedi dışı (n=30; %4,4)	
Makale Ulaşılabilirlik *	1. Tam metni yok (n=142; %20,6)	0,000
	2. Özet (n=250; %36,3)	
	3. Tam metin (n=296; %43,0)	
Makale Çeşit	1. Araştırma (n=497; %72,2)	0,166
	2. Olgu sunumu (n=74; %10,8)	
	3. Derleme (n=110; %16,0)	
	4. Teknik not (n=4; %0,6)	
	5. Editöre mektup (n=3; %0,4)	
Makale Konu	Tablo 3	0,155

Diğer yandan gruplara göre (makalelere tam metin ulaşılabilmesi) karşılaştırmada; Makale dili (Türkçe veya İngilizce) ve toplam atıf (kendine atıf ve dış atıf) bakımından istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırasıyla p=0,026, p=0,0001; Tablo 3). Yazar özellikleri bakımından Erkek yazar, yurtdışı yazar ve toplam yazar bakımından farklılık saptandı (sırasıyla p=0,0001, p=0,001 ve p=0,0001; Tablo 3).

Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan analizlerde:

Grup-1 ve Grup-2 arasında: Erkek yazar p=0,0001, toplam yazar p=0,0001

Grup-1 ve Grup-3 arasında: Self atıf p=0,0001, dış atıf p=0,0001, toplam atıf p=0,0001, erkek yazar p=0,0001, yurtdışı yazar p=0,006 toplam yazar p=0,0001

Grup-2 ve Grup-3 arasında: Self atıf p=0,0001, dış atıf p=0,0001, toplam atıf p=0,0001, yurtdışı yazar p=0,003 olarak bulundu. Dolayısıyla inter-

\*Tablo 3: Kategorik ve sayısal verilerin gruplara göre karşılaştırılması.

Faktörler† Toplam atıf p=0,0001	Grup 1 (n=142)	Grup 2 (n=250)	Grup 3 (n=296)	TOPLAM (n=688)	p değeri
Makale dili (1/2)*	113/29	20/230	233/63	366/322	0,026
Makale çeşit (1/2/3/4/5)*	96/27/18/1/0	190/23/34/3/0	211/24/58//0/3	497/74/110/4/3	0,166
Makale disiplin (1/2/3)*	109/24/9	204/35/11	250/36/10	563/95/30	0,858
Yazar Kurum(1/23)*	119/23/0	224/26/0	210/78/8	553/127/8	0,612
Self atıf (n=4)**	0,028±0,20	0,040±0,29	0,182±0,48	0,099±0,38	0,0001****
Dış Atıf (n=7)**	0,049±0,32	0,092±0,41	1,172±2,77	0,548±1,92	0,0001****
Toplam atıf (n=11)**	0,076±0,40	0,132±0,59	1,355±2,89	0,647±2,03	0,0001****
Erkek Yazar (n=328)**	2,310±1,53	3,564±1,73	3,483±1,92	3,270±1,84	0,0001****
Bayan yazar(n=48)**	0,338±0,72	0,232±0,65	0,260±0,72	0,266±0,69	0,345****
Yurtdışı Yazar(n=12)**	0,085±0,04	0,108±0,73	0,362±1,16	0,212±0,91	0,001****
Toplam Yazar(n=388)**	2,732±1,48	3,904±1,58	4,105±1,46	3,749±1,59	0,0001****

\*\*Makale başına ortalama †Tablo 1 dekilere göre \*\*\* Ki-kare \*\*\*\*Anova

net ortamından tam metin ulaşılabilen (Grup 3) ya da özet olarak ulaşılabilen (Grup 2) makalelerin anlamlı olarak daha çok atıf aldığı görüldü. Ayrıca diğer parametrelerde tespit edilen istatistiksel farklılıkların, bu gruptaki toplam makale, yurtdışı yazar ve toplam yazar sayısının daha fazla olmasından kaynaklandığı tespit edildi.

Makale başına ortalama Yazar sayısı 3,8 ve makale başına ortalama atıf sayısı 0,7 olarak bulundu Makalelerin en çok Üniversitelerden gönderildiği tespit edildi (Tablo 2).

### TARTIŞMA:

Bilimsel dergiler araştırma raporlarının tüm dünyaya duyurulması bakımından önemlidir [10]. Son zamanlarda, yayın çıktılarını sunmak ve derginin gelişimini değerlendirmek için yapılan bibliyometrik çalışmaların kullanımında artış vardır [11]. Bilimsel makale üretkenliği açısından tüm dünya dikkate alındığında, Orta Doğu ülkelerinin önemsiz bir paya sahip olduğu (%0,015) dahası Türkiye'nin de dahil edildiği en üretken üç ülke arasında ülkemizdeki gelişmenin diğer ülkelere göre (İran ve Suudi Arabistan) daha altta olduğu bildirilmiştir [12]. Dolayısıyla Türkiye kaynaklı dergilerde yayımlanan makale sayısının ve kalitesinin artırılması önem arz etmektedir. Bu bağlamda, yapılacak bibliyometrik analizler ile dergilerin, yayınların belirli özellikleri incelenerek bilimsel iletişime ilişkin sayısal sonuçlar elde etmek mümkündür. Elde edilen sonuçlardan, bir derginin iç değerlendirmesine yönelik küçük ya da bir ülkenin bilim politikasına şekil vermek amacıyla geniş çaplı planlar yapılabilmektedir [13]. Bu çalışma araştırabileceğimiz kadarıyla SCI-E tarafından taranan

Türkiye adresli bir dergide yapılan ilk bibliyometrik analiz çalışmasıdır. Dolayısıyla önemli indeksleri hedefleyen Ülkemiz adresli dergilere yol gösterici olması muhtemeldir.

Bu çalışmanın en çarpıcı sonuçlarından biri atıf almaya etki eden en önemli faktörün makalelerin tam metnine internet ortamından ulaşılabilirlik olduğunu tespit ettik. Ayrıca makale dili, yurtdışı yazar gibi faktörler de atıf almada etkilidir. (Tablo 2 ve 3). Nitekim Koçak ve ark.[14] dergilerinin atıf almasındaki artışta makalelere tam metin ücretsiz erişim sağlayan PubMed Central tarafından endeksleniyor olmanın etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizde genel tıp alanında makaleler yayımlayan bir dergiyle ilgili yapılan bibliyometrik çalışmada, Ercan ve ark.[1] atıf alma ve etki faktörünü artırabilmek için, yayın dili olarak İngilizce'nin daha sık kullanılması, ve farklı disiplinlerin bir arada çalıştığı kaliteli çalışmaların yayına kabul edilmesini önermişlerdir. Diş Hekimliği alanında yayımlanan dergilerin [2,13] bibliyometrik analiz çalışmalarında çok disiplinli çalışmaların ve farklı kurumlardan yazarların katkılarının önemi vurgulanmıştır. Ancak Bizim çalışmamızda çok disiplinli çalışmaların atıf almada anlamlı etkisi görülmemiştir. Bu farklılık bahsedilen dergilerin kapsamlarından, hitap ettiği kitleden ve yayımlanan makalelerin konu alanlarından kaynaklanmış olabilir.

Gürbüz ve ark. [16] 2013 dergi etki değeri listesinde yayımlanan ilk 40 ortopedik dergide Türkiye kaynaklı yayınları değerlendirdikleri çalışmalarında: Türkiye kaynaklı 1398 yayının Aralık 2013'e kadar toplam atfı 9085 (kendi atıfları dışlandığında 8765) ortalama atıf sayısı 7.47 olarak bildirmiş-



lerdir. Bu çalışmada makale başına ortalama atıf sayısını 0,7 olarak tespit ettik (Tablo 3). Bununla birlikte karşılaştırma yaparken EHC dergisinin internet ortamında ulaşılamayan önemli sayıda makale olması ve bu analizin SCI-E öncesi gelişim döneminde yapılmış olmasını dikkate almak gerekir. Diğer yandan EHC dergisinin bu dönemde en çok atıf alan makalelerinden biri Lee ve ark.[19] Haziran 2019 tarihi itibarıyla çalışmasıdır. Bu makale incelendiğinde makale dilinin İngilizce olduğu, omurga konusunda araştırma makalesi olduğu, ve yapılan atıfların tamamı yurtdışından olduğu görülmektedir. Ayrıca EHC dergisine dünyanın farklı ülkelerinden, yurtdışı yazarlar tarafından gönderilen makalelerin atıf almada ve indekslere kabulde önemli rol oynadığı değerlendirilmiştir.

Bilimsel Tıp dergilerinin bibliyometrik analizlerinde dikkat çeken diğer önemli bir husus da “uyuyan güzel” olarak tanımlanan makalelere dikkat edilmesi gerektiğidir. “Uyuyan güzel”, genellikle 4-5 yıl gibi bir sürede nispeten az atıf (yılda bir- iki) alan ancak bu süre sonunda aniden yüksek atıf almaya başlayan araştırma makalelerini tanımlamaktadır. Dahası bu makaleler zamanla, her daim atıfta bulunulan klasik makaleye de dönüşebilir. Klasik makalelerin alıntılanma analizleri, önemli akademik katkılar sağlayabilir. [17,18]. EHC dergisinde uyuyan güzel tabirine uygun bazı makaleler tespit edilmiştir. Örneğin, Akın ve ark.[20] çalışması 2004 yılında yayımlanmış ancak 5 yıllık süreçte sadece 2 atıf almışken 2009 yılında 5 atıf almış ve daha sonra hemen her yıl atıf almaya devam etmiştir.

Bu analizde şöyle ilginç bir durumla da karşılaştık. SCI\_E indekste olmadığı dönemde EHC dergisinde yayımlanan bir olgu sunumu hiç atıf almamışken [21], aynı olgu sunumu, aynı yıl, aynı yazarlar tarafından ve aynı başlıkla SCI-E kapsamında bir dergide yayımlanmış ve 16 atıf almıştır [22]. Bu ilginç durum oldukça dikkat çekicidir ve bir derginin saygın indekslerde yer alması önemlidir.

Li ve ark [15] SCI-E kapsamındaki uluslararası yurtdışı adresli bir dergide yayımlanan bibliyometrik analizde ortopedi alanındaki en etkili yayınlara kapsamlı bir genel bakış sunmuşlardır. Yazarlar en çok makaleye sahip yılları belirlemişler ve klasik makalelerin atıf geçmişinin bir rehber olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Dokur ve ark

[18] Travmatoloji alanında en çok atıf alan makaleleri inceledikleri çalışmalarında klinik araştırma makalelerinin ilk sırada yer aldığını belirtmişler ve travmatoloji alanındaki klasik makalelerin alıntılanma analizlerinin, önemli akademik katkılar sağlayabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, 'orijinal makaleler' önceki bibliyometrik analizlere [11] benzer şekilde bilimsel üretimin yarısından fazlasını oluşturuyordu ve alıntılarında sürekli bir artış var. Bu çalışmada EHC dergisinde yayımlanmış makalelerin yarıdan fazlasını %72,2 (Tablo 2) oranında özgün araştırma makaleleri oluşturduğunu belirledik. Ayrıca derginin atıf almasında yıllara göre artış olduğu görüldü.

**Kısıtlılıklar:** Bu bibliyometrik araştırma çalışmasının bazı kısıtlılıkları vardır. İlk olarak, özellikle derginin ilk yıllarındaki makalelerin tümünde standart “anahtar kelimeler” yazımı olmadığından, makalenin konu belirlenmesi web sitesindeki belirtilen bilgilerden de yararlanılarak belirlenmiştir. İkincisi, web ortamında özet veya tam metni bulunmayan makalelerin atıf alması daha zordur. Dolayısıyla bu bazı sonuçlara etki etmiş olabilir. Son olarak biz atıf taramasında sadece Google Akademik kullandık ve tüm atıfları (indeks dışı, ulusal ya da uluslararası indeksler kapsamındaki dergiler) dikkate aldık. Dolayısıyla tüm bu atıfların aynı değerlendirmede kullanılması daha objektif sonuçlara ulaşmamıza olumsuz etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, branş ve/veya genel tıp alanında bilimsel bir derginin gelişim süreci içerisinde bazı mesafeler kat etmesi gerektiği, derginin web ortamında tam metinlerine erişilebilir olmasıyla atıf sayısında önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca araştırma makalesi ve/veya derleme türü makalelerin atıf alma bakımından daha önemli olduğu, uluslararası atıf açısından makale dilinin İngilizce olmasının önem arz ettiği, bununla birlikte iyi seçilmiş bir olgu sunumunun da atıf alabileceği unutulmamalıdır [23]. Ayrıca gelişmekte olan tıp dergileri açısından; atıf alma potansiyeli yüksek olan Türkçe veya İngilizce yazılmış ancak birden fazla branşın ilgisini çekebilecek makalelerin yayına kabul edilmesi derginin önemli indekslere girmesinde katkı sağlayabilir.

**Çıkar Çakışması:** Yazar, yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansman:** Yazar, bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek alma-dıklarını beyan etmiştir.

**Teşekkür:** Katkıları nedeniyle Eklem Hastalıkları ve Cerrahisi Dergisi Başeditörü Sayın O. Şahap Atik'e çok teşekkür ederim.

#### KAYNAKLAR

1. Ercan S, Yazkan R, Kolcu G, Başer Kolcu Mİ, Gülle K, Koşar A. Bibliometric Analysis of Medical Journal of Süleyman Demirel University in Last Decade. *Med J SDU* 2019; 26(2): 123-129.
2. Arik E. A bibliometric analysis of a national journal: The case of the Turkish Journal of Psychology. *J Sci Res.* 2013; 2: 173-84.
3. <http://www.tevak.org/?page=instructions> erişim: 16 mayıs 2019
4. <https://trdizin.gov.tr/statistics/listAcceptedJournals.xhtml> erişim: 16 mayıs 2019
5. ListofScopusIndexJournalsFebruary2019.xlsx <https://www.scopus.com/> adresinde Scopus source list sekmesinden ulaşılabilir. erişim: 16 mayıs 2019
6. <http://mjl.clarivate.com/> Erişim:22.05.2019
7. Atik OŞ. Is there something new and interesting in my article? *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2019;30(2):69. PMID: 31291851
8. Asan A. Uluslararası Bilimsel Dergi İndeksleri, Önemleri ve Türkiye Kaynaklı Dergilerin Durumu: Bölüm 2: Türkiye'deki Durum. *Acta Med. Alanya.* 2017;1(1):43-54. doi:10.30565/medalanya.303599
9. Google Akademik (<https://scholar.google.com.tr/>)
10. Gültekin F. [Why are Scientific Journals Required?] *Turkish. Acta Med. Alanya* 2017;1(1):1 <https://doi.org/10.30565/medalanya.297592>
11. Memon AR. Bibliometric analysis of the Journal of Pakistan Medical Association during the period from 1965 to 2018. *J Pak Med Assoc.* 2019 Aug;69(8):1150-1158. PMID: 31431770
12. Bazm S, Bazm R, Sardari F. Growth of health literacy research activity in three Middle Eastern countries. *BMJ Health Care Inform.* 2019 Sep;26(1). PMID: 31492756
13. Onat H, Altan A, Göztaş Z. Atatürk üniversitesi dış hekimliği fakültesi dergisi'nin bibliyometrik analizi. *Atatürk Üniv. Dış Hek. Fak. Derg.* 2015; 25(1):66-70.
14. Koçak Z, Süt N, Asan A. Development and Progress of Balkan Medical Journal. *Balkan Med J.* 2017 Sep 29;34(5):385-387. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.5.0001.
15. Li Y, Xu G, Long X, Ho YS. A bibliometric analysis of classic publications in web of science category of orthopedics. *J Orthop Surg Res.* 2019 Jul 19;14(1):227. PMID: 31324248
16. Gürbüz Y, Süğün TS, Özaksar K. A bibliometric analysis of orthoedic publications originating from Turkey. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2015;49(1):57-66.
17. Železnik D, Blažun Vošner H, Kokol P. A bibliometric analysis of the Journal of Advanced Nursing, 1976-2015. *J Adv Nurs.* 2017 Oct;73(10):2407-2419. PMID: 28295539
18. Dokur M, Uysal E. Top 100 cited articles in traumatology: A bibliometric analysis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2018;24(4):294-302 DOI: 10.5505/tjtes.2017.74857
19. Lee S, Kim SK, Lee SH, Shin SW. New surgical techniques of percutaneous endoscopic lumbar discectomy for migrated disc herniation. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2005;16(2):102-110
20. Akın S, Çoşkun ÖÖ, Özberk ZN, Ertan H. Profesyonel ve amatör futbol oyuncularının fiziksel özellikler ve izokinetik diz kaslarının konsantrik kuvvetinin karşılaştırması. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2004;15(3):161-167.
21. Tatarı H, Baran O, Lebe B, Kiliç S, Manisali M, Havitçioğlu H. Pigmented Villonodular Synovitis of The Knee Presenting As A Popliteal Cyst (A Case Report). *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2000;11(1):79-82.
22. Tatarı H, Baran O, Lebe B, Kiliç S, Manisali M, Havitçioğlu H. Pigmented villonodular synovitis of the knee presenting as a popliteal cyst. *Arthroscopy.* 2000 Sep;16(6):13. PMID: 10976115
23. Atik OŞ. Are all case reports worth publishing? *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2016 Au;27(2):61. PMID: 27499315

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**  
Aslan A. [Bibliometric analysis of the journal of Joint Diseases and Related Surgery: Part 1: the period before the SCI-E]. *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):300-305. Turkish doi:10.30565/medalanya.617683

## Investigation of The Effect of Adalimumab on Experimental Brain Injury in Mice

### Adalimumab'ın Farelerde Deneysel Beyin Hasarına Etkisinin Araştırılması

Mehmet Yalcin Gunal<sup>1,6</sup>, Seyda Cankaya<sup>2</sup>, Sukru Burak Tonuk<sup>3</sup>, Ekrem Musa Ozdemir<sup>4</sup>, Ayse Arzu Sayın Sakul<sup>5,6</sup>

1.Department of Physiology, School of Medicine, Alanya Alaaddin Keykubat University, Antalya, Turkey

2.Department of Neurology, School of Medicine, Alanya Alaaddin Keykubat University, Antalya, Turkey

3.Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey

4.Department of Animal Facility, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

5.Department of Medical Pharmacology, School of Medicine, İstanbul Medipol University, İstanbul, Turkey

6.Regenerative and Restorative Medicine Research Center (REMER), Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

#### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to investigate the neuroprotective role of adalimumab based on the hypothesis that "TNF-alpha inhibitor adalimumab may affect inflammation-related neuronal injury due to its anti-inflammatory effect".

**Methods:** To investigate the effects of adalimumab, we induced brain injury in mice using a cold trauma model and evaluated the underlying cell survival/ death mechanisms via cresyl violet and calculated infarct/edema volume with image analyze system.

**Results:** Although our data indicated a tendency to decreased infarct and edema volume, these findings are not significant statistically.

**Conclusion:** To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the neuroprotective effect of adalimumab on injured neurons.

Key Words: brain injury, adalimumab, neural protection

#### ÖZ

**Amaç:** "TNF-alfa inhibitörü Adalimumab'ın, anti-inflamatuvar etkisi nedeniyle inflamasyonla ilişkili nöronal hasarı etkileyebileceği" hipotezine dayanarak adalimumab'ın nöroprotektif rolünü araştırmayı amaçladık.

**Metotlar:** Adalimumab'ın etkilerini araştırmak için soğuk travma modelini kullanarak farelerde beyin hasarı oluşturduk ve krezil viyole boyasıyla hücre sağ-kalım/ölüm oranları ile görüntü analiz sistemi ile hesaplanan infarktüs/ödem hacmini değerlendirdik.

**Bulgular:** Verilerimiz infarkt ve ödem hacminde azalma eğilimi göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Sonuç:** Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız adalimumab'ın hasarlı nöronlar üzerindeki nöroprotektif etkisini değerlendiren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: beyin hasarı, adalimumab, nöroprotektif etki

Received Date: 12.10.2019 / Accepted Date: 20.10.2019/ Published (Online) Date:26.10.2019

\*Corresponding Authors: Mehmet Yalcin Gunal. Alanya Alaaddin Keykubat University, School of Medicine Department of Physiology, Antalya, Turkey. +90 242 510 60 60, drmygunal@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7702-2441

## INTRODUCTION

**B**rain injury (BI) is a significant cause of morbidity and mortality around the world. Besides, the financial costs are rapidly increasing due to hospitalization duration, physical rehabilitation, and medical treatments after BI. Unfortunately, although preclinical studies have suggested many promising pharmacologic agents for BI, more than 30 Phase III prospective clinical trials have failed to show the significance of their primary endpoint [1, 2].

The neural structures has been damaged by two different mechanisms after BI. The primary insult is characterized by a mechanical injury, while the second phase is caused by mainly the inflammatory response of the organism's to the primary insult which is including neutrophils, monocytes, macrophages, T lymphocytes and proinflammatory mediators such as TNF- $\alpha$  play a critical role during this process [3]. Studies are showing that TNF- $\alpha$  is one of the cytokines that play a role in the pathophysiology of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, Crohn's disease, psoriasis and ankylosing spondylitis, and neuroinflammatory-induced neuronal tissue damage [4, 5]. Therefore, TNF- $\alpha$  blockers are currently used in the treatment of some inflammatory diseases [3, 6].

In this context, adalimumab is a well known human recombinant monoclonal IgG1 antibody specific for cytokine TNF- $\alpha$  [7]. Adalimumab commonly possess the Fc portion of IgG1, whose CH2 domain activates the first component of complement (C1) activation [8]. Adalimumab has a long serum half-life (10-20 days) [9].

Considering these anti-inflammatory effects of adalimumab, we aimed to evaluate its neuroprotective effect on injured neurons after BI. Here, we have hypothesized that its TNF- $\alpha$  receptor blocking effect might exert a decreasing effect on neuroinflammation.

## MATERIALS AND METHODS

### Ethics statement

This study has been conducted in accordance with the ethical standards and according to the Declaration of Helsinki and has been approved by the

Ethics Committee of Istanbul Medipol University (approval number: 09.10.2019/74).

### Animals

The study was performed at Meditam Research Laboratories of Istanbul Medipol University. A total of 24 male C57BL/6 mice at 8-10 weeks of age and weighing between 24 and 32 grams were included in this study. The animals were maintained under a constant 12:12-h light-darkness regimen (with the lights on daily at 7.00 a. m.) and with ad libitum access to food and water. The mice were housed separately in cages after the operation.

### Experimental groups and adalimumab treatment

In the literature, there are showing that adalimumab is used at different doses ranging from 0.5 mg/kg to 70 mg/kg in many studies in mice. Based on this information, an average adalimumab dose (8 mg/kg) and a high adalimumab dose (80 mg/kg) were preferred in our study [10-13].

In our study mice were randomly divided into three groups. Group 1 (control group): 5% ethanol in normal saline (n = 8); group 2: adalimumab 8 mg (n = 8); group 3: adalimumab 80 mg (n = 8).

All injections were administered intraperitoneally immediately after the experimental procedure.

### Cold injury

The brain injury was performed as previously described for a cryogenic trauma model [14, 15]. All the mice were anesthetized with intraperitoneal (i.p) ketamine (60 mg/ kg) and xylazine (6 mg/ kg) and fixed in the stereotaxic device. A parietal craniotomy (3 mm diameter, 2.5 mm lateral, 2.5 mm posterior to the bregma) was done using a dental drill. The cold injury was performed using a liquid nitrogen-cooled copper probe (tip diameter 2.5 mm), which was placed on the dura for 60s and then removed. After that, the scalp was sutured. The rectal temperature was continuously monitored and kept between 36.5 and 37°C with a homeothermic blanket during the procedure. The animals were then taken to the feeding room, and the experimenters waited for the animals to recover during the following 24 h post-trauma. At the end of this 24 h, the animals were anesthetized again with high doses of i.p xylazine (20 mg/ kg)

and ketamine (100 mg/ kg). The mice were sacrificed, and their brains were dissected and put on dry ice. Coronal 18  $\mu\text{m}$ -thick brain sections were taken from four equidistant levels for histopathologic and protein analyses using cryostat (Leica model).

#### Cresyl violet staining

The sections were dried at room temperature for 30 min in order to remove the moisture, followed by fixation in a 4% paraformaldehyde solution for 7 min. After washing with distilled water, the sections were placed in a glass chamber containing phosphate-buffered saline (PBS) with subsequent shaking of the samples for 5 min at 140 rpm. Then, cresyl violet dye was applied to the sections for 15 min on a shaker with 80 rpm. After staining, the sections were rinsed three times with distilled water, and they were dipped into four chambers containing sequentially increasing concentrations of ethanol (70%, 90%, 95%, and 100%) for 20 s in each chamber. Finally, xylene was applied to the sections for 3 min at room temperature and the mounting medium was placed onto each slide [14].

#### Analysis of brain injury

Coronal brain sections from equidistant brain levels, 0.5 mm apart, were stained with Cresyl violet staining according to a standard protocol [16]. On the sections, the border between the injured and non-injured areas was outlined using an image analysis system (Image J; NIH, Bethesda, MD, USA), and the area of the injury was assessed by subtracting the area of the non-lesioned ipsilateral hemisphere from that on the contralateral side. The volume of the injury was calculated by the integration of these lesion areas. Edema was calculated as the volume difference between the ischaemic and the non-ischaemic hemisphere and expressed as a percentage of the intact hemisphere [15].

#### Statistical analysis

After the using Shapiro-Wilk test and the found that  $P$  values  $> 0.05$ , the data were evaluated by a one-way ANOVA followed by LSD test. All the values are given as mean  $\pm$  SEM with  $n$  values indicating the number of animals analyzed.  $P < 0.05$

is considered significant.

## RESULTS

### Infarct Volume and Brain Swelling

To analyze the effects of adalimumab on BI, the damage volume was measured. In vehicle-treated animals, reproducible brain infarcts were observed after 24 h. In the control group (group 1), the infarct volume was measured as  $24.670 \pm 4.517$  mm<sup>3</sup> (mean  $\pm$  SEM). Besides, infarct volumes in the adalimumab-8 mg group and the adalimumab-80 mg group were measured as  $19.234 \pm 5.413$  (mean  $\pm$  SEM) and  $24.672 \pm 4.090$  (mean  $\pm$  SEM), respectively (Figure 1A). And there was no statistical significance between the groups.

When brain swelling was measured, control, adalimumab-8 mg and adalimumab-80 mg groups were found to be  $5.241 \pm 0.736$  mm<sup>3</sup> (mean  $\pm$  SEM),  $7.059 \pm 2.330$  mm<sup>3</sup> (mean  $\pm$  SEM),  $5.619 \pm 1.899$  mm<sup>3</sup> (mean  $\pm$  SEM), respectively. There was no statistically significant difference between the groups (Figure 1B).

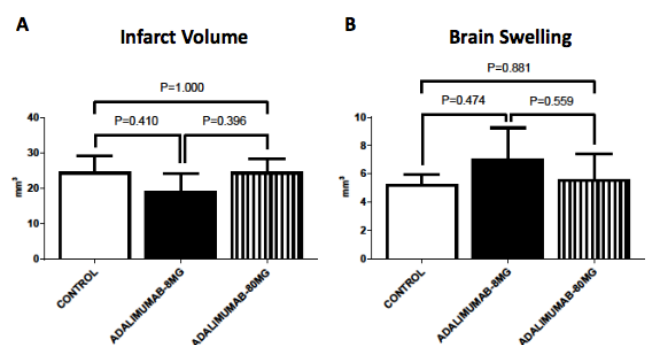


Figure 1. (A) Infarct volume and (B) brain swelling. 24 h after brain injury, adalimumab treatments did not change infarct volume and brain swelling development significantly. The values are given as mean  $\pm$  SEM.

## DISCUSSION

It has been already revealed that proinflammatory cytokines such as TNF, interleukin-1- $\beta$ , and interleukin-6 are upregulated within hours from injury. Accordingly, clinical studies have shown that TNF levels were significantly increased in CSF and serum of patients with TBI. Also, rat models of TBI, including the modulation of TNF, have revealed that increased expression of TNF is detrimental for TBI [17-20]. Despite this, there have been studies [21-23] showing that TNF and TNF-alpha receptor knockout mice exerted increased mortality

rates and long term recovery after TBI suggesting that TNF might have a dual role including pro- and anti-inflammatory effect during the recovery period of TBI [19, 24]. Under the light of these TNF findings, it may be assumed that our study may not have reached an effective level of TNF-alpha for decreasing the volume of edema and ischemia. We have revealed that 8 and 80 mg/kg adalimumab administration led to decreased ischemia and edema volume in the injured area even though this did not reach a statistically significant level.

It is difficult to estimate what caused this result; however, it can be assumed that an effect limited only with TNF-alpha receptor blockage may not sufficiently block the neuroinflammatory process. This can be due to that also other well-known cytokines might be involved in this process. Hence, a comprehensive anti-inflammatory therapy approach could be more useful to augment the therapeutic response. However, it should be also noted that small sample size in our study could be responsible for the inconsistency in our results. Thereby, more accurate number of samples could be included for the experimental design in the future .

From another point of view, despite its long half-life [25], considering the low affinity of adalimumab in mice species, our dosages could be too low to exert a neuroprotective effect. In this respect, future studies with higher dosages and different routes of application (i.e., intraventricular or i.v.) could be logical further steps to be undertaken. Besides the above-mentioned weaknesses, our major strength is that we have applied Adalimumab in the critical period of TBI, where TNF-alpha and cytokines peak. Here, it is logical to assume that adalimumab might have blocked the complicated process of neuroinflammation via altering additional cytokines and proinflammatory enzymes, which play a critical role during this phase. Despite our above-mentioned recommendation that higher doses of adalimumab might be more effective in TBI, it should also not be forgotten that TNF exerts a dual role, and further studies should consider this issue. Also, our small sample size could be responsible for insignificant statistical results, and similar studies with a larger number

of animals could provide more consistent results. In conclusion, our results indicate that adalimumab might lead to improved outcomes in TBI. However, further studies with optimal sample size and dosages of adalimumab are needed.

**Funding sources:** There is no any source of funding or financial interest in this study.

**Conflict of Interest:** The author have no conflicts of interest relevant for this article.

#### REFERENCES

- Narayan RK, Michel ME, Ansell B, Baethmann A, Biegon A, Bracken MB, et al. Clinical trials in head injury. *Journal of neurotrauma*. 2002;19(5):503-57. doi: 10.1089/089771502753754037.
- Maas AI, Roozenbeek B, Manley GT. Clinical trials in traumatic brain injury: past experience and current developments. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1):115-26. doi: 10.1016/j.nurt.2009.10.022.
- Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007;99(1):4-9. doi: 10.1093/bja/ae131.
- Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1863-9. doi: 10.1136/ard.2008.102103.
- Clark J, Vagenas P, Panesar M, Cope AP. What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64:70-6. doi: 10.1136/ard.2005.042523.
- Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013;4:18. doi: 10.3389/fneur.2013.00018.
- Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF-alpha agents - Comparison among therapeutic TNF-alpha antagonists. *Cytokine*. 2018;101:56-63. doi: 10.1016/j.cyt.2016.08.014.
- Shohet JM, Bergamaschini L, Davis AE, Carroll MC. Localization of the human complement component C3 binding site on the IgG heavy chain. *J Biol Chem*. 1991;266(28):18520-4. PMID: 1917974
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
- Yu F, Gudmundsdottir L, Akal A, Gunneriusson E, Frejd F, Nygren PA. An affibody-adalimumab hybrid blocks combined IL-6 and TNF-triggered serum amyloid A secretion in vivo. *MAbs*. 2014;6(6):1598-607. doi: 10.4161/mabs.36089.
- Yan HY, Semple KM, Gonzalez CM, Howard KE. Bone marrow-liver-thymus (BLT) immune humanized mice as a model to predict cytokine release syndrome. *Transl Res*. 2019;210:43-56. doi: 10.1016/j.trsl.2019.04.007.
- Park J, Lee SY, Shon J, Kim K, Lee HJ, Kim KA, et al. Adalimumab improves cognitive impairment, exerts neuroprotective effects and attenuates neuroinflammation in an A beta(1-40)-injected mouse model of Alzheimer's disease. *Cytotherapy*. 2019;21(6):671-82. doi: 10.1016/j.cyt.2019.04.054.
- Ubah OC, Steven J, Porter AJ, Barelle CJ. An Anti-hTNF-alpha Variable New Antigen Receptor Format Demonstrates Superior in vivo Preclinical Efficacy to Humira(R) in a Transgenic Mouse Autoimmune Polyarthritis Disease Model. *Front Immunol*. 2019;10:526. doi: 10.3389/fimmu.2019.00526.
- Hermann DM, Kilic E, Kügler S, Isemann S, Bähr M. Adenovirus-mediated glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression protects against subsequent cortical cold injury in rats. *Neurobiology of disease*. 2001;8(6):964-73. doi: 10.1006/mbdi.2001.0448.
- Keskin I, Gunal MY, Ayturk N, Kilic U, Ozansoy M, Kilic E. Dose-dependent neuroprotective effect of enoxaparin on cold-induced traumatic brain injury. *Neural regeneration research*. 2017;12(5):761. doi: 10.4103/1673-5374.206646.
- Alvarez-Buylla A, Vicario DS. Simple microcomputer system for mapping tissue sections with the light microscope. *Journal of neuroscience methods*. 1988;25(2):165-73. doi: 10.1016/0165-0270(88)90155-0
- Ramilo O, Sáez-Llorens X, Mertsola J, Jafari H, Olsen KD, Hansen EJ, et al. Tumor necrosis factor alpha/cachectin and interleukin 1 beta initiate meningeal inflammation. *Journal of Experimental Medicine*. 1990;172(2):497-507. doi: 10.1084/jem.172.2.497.
- Kim KS, Wass C, Cross A, Opal S. Modulation of blood-brain barrier permeability by tumor necrosis factor and antibody to tumor necrosis factor in the rat. *Lymphokine and cytokine research*. 1992;11(6):293-8. PMID: 1477182
- Shohami E, Bass R, Wallach D, Yamin A, Gallily R. Inhibition of tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) activity in rat brain is associated with cerebroprotection after closed head injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1996;16(3):378-84. doi: 10.1097/00004647-199605000-00004.
- Knobloch SM, Fan L, Faden AI. Early neuronal expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  after experimental brain injury contributes to neurological impairment. *Journal of neuroimmunology*. 1999;95(1-2):115-25. doi: 10.1016/s0165-5728(98)00273-2.

21. Scherbel U, Raghupathi R, Nakamura M, Saatman KE, Trojanowski JQ, Neugebauer E, et al. Differential acute and chronic responses of tumor necrosis factor-deficient mice to experimental brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(15):8721-6. doi: 10.1073/pnas.96.15.8721
22. Sullivan PG, Bruce-Keller AJ, Rabchevsky AG, Christakos S, Clair DKS, Mattson MP, et al. Exacerbation of damage and altered NF- $\kappa$ B activation in mice lacking tumor necrosis factor receptors after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience*. 1999;19(15):6248-56. PMID: 10414954
23. Morganti-Kossmann M, Lenzlinger P, Hans V, Stahel P, Csuka E, Ammann E, et al. Production of cytokines following brain injury: beneficial and deleterious for the damaged tissue. *Molecular psychiatry*. 1997;2(2):133-6. PMID: 9106236
24. Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann M-C, Laurer HL, McIntosh TK. The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury. *Molecular neurobiology*. 2001;24(1-3):169-81. doi: 10.1385/MN:24:1-3:169.
25. Azevedo VF, Troiano LDC, Galli NB, Kleinfelder A, Catolino NM, Martins PCU. Adalimumab: A review of the reference product and biosimilars. *Biosimilars*. 2016;6:29-44. doi: 10.2147/BS.S98177.

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Gunal MY, Cankaya S, Tonuk SB, Ozdemir EM, Sayın Sakul AA. Investigation of The Effect of Adalim-umab on Experimental Brain Injury in Mice. *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):306-310. doi:10.30565/medalanya.632455

## Bromelain improved long-term erythema multiforme attacks induced by herpes simplex infection: A case report

Herpes simpleks enfeksiyonunun tetiklediği uzun süren eritema multiforme atakları bromelain tedavisi ile düzeldi: Bir olgu sunumu

Habibullah Aktaş<sup>1\*</sup>

*1Karabük University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Karabük, Turkey*

### ABSTRACT

Erythema multiforme is an immune-mediated skin disorder characterized by erythematous target-like macules, papules and plaques commonly located over distal extremities as well as mucosal involvement. It is mostly induced by herpes simplex infections and various medications. Recurrences of herpes simplex infections result in new erythema multiforme lesions in immunologically susceptible people. Therefore, suppressing herpes reactivations also suppresses erythema multiforme attacks. Antiviral medications such as acyclovir, valacyclovir and famciclovir have limited capacity to prevent such recurrences due to their inadequate efficiency after continuous use. Those patients usually seek an absolute remedy to prevent recurrences. Bromelain is a well-known herbal supplement containing proteolytic enzymes produced from pineapple plant. It has been used in many clinical conditions including sinusitis, sports injuries and neoplastic diseases for years with a great safety profile. Herein, we present a young female patient with long-term erythema multiforme attacks induced by herpes simplex infections. She became free of disease after using oral bromelain 500 mg twice a day for one year.

Keywords: Bromelain, Erythema multiforme, Herpes infection

### ÖZ

Eritema multiforme, genellikle ekstremitelerde yerleşen, eritemli, hedef benzeri maküller, papüller ve plaklar ile mukozal tutulumla karakterize immün kökenli bir cilt hastalığıdır. Etiyolojide sıklıkla ilaçlar ve herpes enfeksiyonları vardır. Herpes simpleks enfeksiyonlarının tekrarı, immünojik açıdan duyarlı kişilerde yeni eritema multiforme lezyonlarına neden olur. Bu nedenle, herpes reaktivasyonlarını baskılamak, eritema multiforme ataklarını da baskılar. Asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir gibi antiviral ilaçlar sürekli kullanım sonrası yetersiz etkileri nedeniyle, nükslerin önlenmesi için sınırlı kapasiteye sahiptir. Hastalar nüksleri önlemek için genellikle kesin bir tedavi arar. Bromelain, ananas bitkisinden üretilen ve proteolitik enzimler içeren iyi bilinen herbal bir üründür. Mükemmel güvenlik profili ile yıllardır sinüzit, spor yaralanmaları ve neoplastik hastalıklar gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Burada, herpes simpleks enfeksiyonlarının neden olduğu uzun süredir eritema multiforme atakları yaşayan genç bir bayan hastayı sunuyoruz. Bir yıl boyunca oral yolla 1 gram bromelain kullanan hastada herpes ve eritema multiforme atakları tamamen kayboldu.

Anahtar kelimeler : Bromelain, Eritema multiforme, Herpes enfeksiyonu

Received date:21.01.2010

Accepted date:16.06.2019

Published date (online):25.10.2019

\*Corresponding author: Habibullah Aktas, Karabük Training and Research Hospital Department of Dermatology, Karabük/Turkey. e-mail : aktashabib@hotmail.com GSM: 0905324084611

ORCID: 0000-0001-9239-1659





## INTRODUCTION

Erythema multiforme (EM) is an immune-mediated skin condition manifested by erythematous target-like maculopapular lesions, sometimes accompanying with mucosal erosions involving mouth and genitalia. Most EM cases are caused by infections or medications, particularly herpes simplex infections [1]. EM follows herpes infection in immunologically susceptible people. Herpes simplex infection especially involving face usually runs in a chronic intermittent course. Every herpes infection results in an EM episode. So, the treatment of herpes infection reactivations also prevents EM attacks in those patients. Acyclovir, valacyclovir and famciclovir have been used to treat herpes virus infections for certain time in various dosages depending on acute or chronic forms [2]. Suppressing herpes simplex reactivations by antiviral drugs can also prevent herpes associated erythema multiforme episodes. However, despite long term antiviral treatments such as six or more months, the disease comes back when the treatment discontinued.

Bromelain is a well-known herbal supplement used in many clinical conditions such as sinusitis, soft tissue injuries, some types of cancers etc due to its antiinflammatory, anticancer, immunomodulatory and antithrombotic properties. Its actions have been proved in several studies [3]. Bromelain could have possible effect on herpes simplex and erythema multiforme through its antiinflammatory and immunomodulatory actions. Bromelain inhibits bradykinin synthesis at the site of inflammation. In vitro studies have shown that bromelain is effective on immune cells including T-cells, macrophages and natural killer cells as its modulation effect on superficial adhesion [4].

It is hypothesized in the presented case that bromelain-induced immunomodulation may have suppressing effect on herpes simplex virus reactivation.

## CASE REPORT

34 yr female patient had been followed for recurrent EM episodes induced by herpes labialis infection at our dermatology department for five years. She had oral erosions, multiple erythematous target-like papules and plaques located hands [Fig

1], forearms and distal lower extremities in every attack numbering five or more episodes a year, each one lasting weeks. Valacyclovir 500 mg a day was effective in suppressing herpes infection at early years with a use of six months, but herpes and following EM attack rapidly occurred just after discontinuation of medication. Ongoing courses of valacyclovir resulted in loss of efficiency in time.



Fig 1. Multiple erythematous target-like papules and plaques located over hands

Bromelain use was planned hoping to enhance immune response due to its immunomodulatory action which was already proven clinically at previous studies. The patient was otherwise healthy apart from herpes induced erythema multiforme episodes, including cardiac and hematological disorders. She had also not any bleeding history. So there was no contraindication for bromelain use. Informed consent was obtained from the patient before treatment.

After beginning oral bromelain 500 mg twice a day, frequency and severity of episodes gradually decreased within months and completely resolved at the end of one year. There was no side effect during and after treatment. No sign of bleeding, gastric intolerance, and blood pressure changes were noted. Hematological and biochemical searches were found to be normal. She is free of attacks at third year after discontinuation of bromelain.

## DISCUSSION

Bromelain, a herbal supplement, showed a considerable efficacy in a patient suffering from longstanding erythema multiforme attacks induced by recurrent herpes simplex infections occurred over her face. In this patient, who did not respond well to classical treatment, including oral antivirals,

over a 5-year period, a striking response could be attributed to bromelain although a spontaneous recovery is not completely ignored. This drug has well-known antimicrobial, anticancer, immunomodulatory, and other actions to be able to fight such viral infections observed in this presented patient.

Erythema multiforme is an immune-mediated cutaneous disorder. Infections and medications are the most common causes of EM and the most frequently implicated infectious agent causing clinical disease is the herpes simplex virus [5]. While majority of cases follow a benign course and improve with relatively safe medications, recurrent episodes give significant morbidity to the patients. Thus, prevention of herpes simplex reactivations is highly important. Using oral antiviral drugs acyclovir and valacyclovir for four to six months or more in daily basis can provide a remission by preventing herpes simplex attacks ,however the condition reappears after the treatment stops. In clinical practice, those patients often expect a complete remission from this uncomfortable ailment. Nevertheless, currently, there is no proven treatment to satisfy the patients.

In a recent study,it was shown that immunoenhancing natural medicine together with valacyclovir could help in controlling herpes associated erythema multiforme [6].Bromelain is a promising agent in the treatment of many immune-mediated diseases including romatoid arthritis, inflammatory bowel diseases, ankylosing spondilitis in addition to malignancies, infections and soft tissue injuries with great safety profile.Bromelain has been used safely even in children under 11 years old [7].

We thought to use oral bromelain treatment expecting its immunomodulatory action since the patient could not take a satisfactory outcome from previous treatments.As we hoped, bromelain worked in our case eliminating herpes and erythema multiforme attacks within a year.

Improvement observed in our patient after bromelain treatment may be a chance or a true action of bromelain which we did not know the exact mechanism. Bromelain can possibly regulate the immune function of the patient to fight against herpes virus recurrences. It is impossible to pose that bromelain is effective in the treatment of herpes simplex induced EM attacks with a single patient,

however it is also worth to present such patient having several attacks for years ,and then saving her from distressing condition with a relatively safe drug, bromelain.

As a limitation, we were not be able to perform a serological validation test for diagnosing herpes simplex infection in the patient.

Consequently, there is a need for further extensive studies establishing the exact role of bromelain in those immune-mediated disorders.

**Funding sources:** There is no any source of funding or financial interest in this study.

**Conflict of interest:** The authors have nothing to disclose and there are no conflicts of interests.

#### REFERENCES

1. Kamala KA, Ashok L, Annigeri RG. Herpes associated erythema multiforme. *Contemp Clinic Dent.*2011;2(4)372-5. PMID:22346171
2. Lemak MA, Duvic M, Bean SF. Oral acyclovir for prevention of herpes-associated erythema multiforme. *J Am Acad of Dermatol.* 1986;15(1):50-4. PMID:3722509
3. Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep.* 2106;5(3):283-8. PMID:27602208
4. Konuklugil B, Kuşdemir O. Bromelain. *J Lit Pharm Sci* 2018;7(1):1-10. doi:10.5336/pharmsci.2017-56115
5. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: A review of epidemiology, pathogenesis, clinical features and treatment. *Dent Clin North Am.* 2013;57(4):583-96. PMID: 24034067
6. Staikuniene J, Staneviciute J. Long-term valacyclovir treatment and immune modulation for herpes-associated erythema multiforme. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(3):387-90. PMID:26648786
7. Braun JM, Schneider B, Beuth HJ. Therapeutic use, efficiency and safety of the proteolytic pineapple enzyme Bromelain-POS in children with acute sinusitis in Germany. *In Vivo* 2005;19(2):417-21. PMID:15796206

#### How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Aktaş H. Bromelain improved long-term erythema multiforme attacks induced by herpes simplex infection: A case report. *Acta Med. Alanya* 2019;3(3):311-313. doi:

## Hakem Listesi (Alfabetik)

## Reviewer List (Alphabetical)

Acta Medica Alanya dergisine gönderilen makaleleri özveriyle değerlendirerek derginin üçüncü cildinin oluşmasına katkı sağlayan ve yazarlara yardımcı olan tüm hakemlerimize saygılarımızı ve şükranlarımızı sunuyoruz.

## Acta Medica Alanya Yayın Kurulu

Adnan Kara	Erdem Çokluk	Oğuz Karahan
Ahmet Asan	Erdoğan Gürkan	Oktay Aslaner
Ahmet Aslan	Ersin Sayar	O.Şahap Atik
Ahmet Koçak	Ertuğrul Kılıç	Özkan Özen
Ahmet Taylan Cebi	Evrin Çakır	Özge Turgay Yıldırım
Ahmet Özmeriç	Fatih Aslan	Özgür Yağan
Ali Akkoç	Fatih Davran	Özlem Ceren Günizi
Ali Coner	Fatih Selvi	Özlem Özer Çakır
Alper Avcı	Filiz Alkaya Solmaz	Pınar Korkmaz
Anıl Gülcü	Gözde Kubat	Ramadan Özmanevra
Arife Albayrak Çoşar	Gülsün Yıldırım	Recai Özkılıç
Arzu Taşkıran Çömez	Haluk Erdoğan	Sabriye Ercan
Aslı Türkay Kunt	Hasan Basri Savaş	Seçkin Aydın Savaş
Ayşe Ertekin	Havva Tünay	Seda Avnioğlu
Betül Tepeli	Hüseyin Günizi	Seher Yılmaz
Biröl Özkal	Hüseyin Yorgancıgil	Selvihan Beysel
Bora Bilal	İbrahim Etli	Serdar Demiröz
Burcu Karaduman	İlkay Aslan	Serdar Sargın
Burçin Karslı	İshak Suat Övey	Serdar Yanık
Burak Yuluğ	İ.Murad Pepe	Serhat Balcioğlu
Bülent Altınsoy	İsmail Sarıkan	Serkan Sarı
Büşra Candan Aydın	Kübra Çoban	Serkan Şengül
Can Ramazan Öncel	Leyla Eryiğit eroğul	Şakir Genç
Caner Şahin	Mehmet Bilgin	Şerife Çınar
Can Türker	Mehmet Fatih Küçük	Şule Ayla
Celal Yavuz	Mehmet Kubat	Tacettin Kuru
Cemil Ertürk	Mehmet Nuri Konya	Tarkan Ergün
Ceyhun Aksakal	Mehmet Yücens	Tayfun Kara
Deha Denizhan Keskin	Merve Şahin Yüksel	Timur Yıldırım
Deniz Kargın	Mukaddes Kalyoncu,	Tolga Ertekin
Derya Özcanlı	Muharrem Özkaya	Yahya Altınkaynak
Dilek Erdem	Murat Fatih Koçyiğit	Yavuz Akalın
Duran Topak	Murat Topcuoğlu	Yelda Özkurt
Durkadın Demir Ekşi	Murat Uçar	Yelda Morgül Dere
Ece Özdemir Öktem	Mustafa Etli	Yılmaz Güler
Eda Şengül	Mustafa Özgül	Zehra Eren
Emine Eda Kurt	Nazım Kankılıç,	Zeynep Erdoğan
Emre Atay	Nesrin Helvacı Yılmaz	Zülfikar Karabulut
Emre Gültaş		