

e-ISSN: 2636-8579

JHSM



Journal of Health Sciences and Medicine

VOLUM: 3

ISSUE: 3

YEAR: 2020



HONORARY EDITOR / ONURSAL EDİTÖR

Osman GÜLER

Department of General Surgery, School of Medicine, Kastamonu University,
Kastamonu, TURKEY

EDITOR-IN-CHIEF / BAŞ EDİTÖR

Aydın ÇİFCİ

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kırıkkale University,
Kırıkkale, TURKEY

ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF/ YARDIMCI BAŞ EDİTÖR

Murat KEKİLLİ

Department of Gastroenterology, School of Medicine, Gazi
University, Ankara, TURKEY

Ercan YUVANÇ

Department of Urology, School of Medicine, Kırıkkale University,
Kırıkkale, TURKEY

ASSOCIATE EDITOR/ YARDIMCI EDİTÖR

Alpaslan TANOĞLU

Department of Gastroenterology, Sultan Abdülhamid Han Training
and Research Hospital, University of Health Sciences, İstanbul,
TURKEY

Bekir UÇAN

Department of Endocrinology and Metabolism, Dışkapı Yıldırım
Beyazıt Training and Research Hospital, University of Health
Sciences, Ankara, TURKEY

Oğuz EROĞLU

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

ENGLISH LANGUAGE EDITOR / İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ

Mustafa ŞAHİN

Department of Clinical Biochemistry, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital,
Çorum, TURKEY

STATISTICS EDITOR / İSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Ahsen CEYLAN

Medical Devices Technical Regulation Expert, Clinical Expert, UDEM,
Ankara, TURKEY

EDITORIAL BOARD / EDİTÖR KURULU

Harun AKAR

Department of Internal Medicine, Tepecik Training and Research
Hospital, İzmir, TURKEY

Can CEDİDİ

Department of Plastic, Reconstructif and Aesthetic Surgery
Bremen, GERMANY

Ayşegül ALTUNKESER

Department of Radiodiagnostic, Konya Training and Research
Hospital, Konya, TURKEY

Ela CÖMERT

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Nilgün ALTUNTAŞ

Department of Neonatology, Ankara City Hospital, Yıldırım Beyazıt
University, Ankara, TURKEY

Kenan ÇADIRCI

Department of Internal Medicine, Erzurum Region Training and
Research Hospital, Erzurum, TURKEY

Mehmet BAŞTEMİR

Department of Endocrinology, School of Medicine, Sanko
University, Gaziantep, TURKEY

Abdullah ÇAĞLAR

Department of Food Engineering, School of Engineering, Afyon
Kocatepe University, Afyonkarahisar, TURKEY

Nuray BAYAR MULUK

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Mustafa ÇAPRAZ

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Amasya
University, Amasya, TURKEY

Michele CASSANO

Department of Ear Nose Throat,
Foggia, ITALY

Demetrios DEMETRIADES

Department of General and Trauma and Critical Care Surgery,
Los Angeles, USA

Mehmet Emin DEMİR

Department of Nephrology, Gaziosmanpaşa Hospital, Yeni Yüzyıl University, İstanbul, TURKEY

Özlem ER

Department of Medical Oncology, School of Medicine, Acıbadem University, İstanbul, TURKEY

Süleyman GÖKMEN

Department of Food Engineering, School of Engineering, Karamanoğlu Mehmetbey University, Karaman, TURKEY

Nihal HATİPOĞLU

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Erciyes University, Kayseri, TURKEY

Zaim JATIC

Department of Family Medicine, Sarajevo, BOSNIA-HERZEGOVINA

Mahmut KALEM

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Ankara University, Ankara, TURKEY

Muhammed KARADENİZ

Department of Cardiology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Ranko MLADINA

Department of Ear Nose Throat, Zagreb, CROATIA

Ebru OLGUN

Department of Periodontology, School of Dentistry, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Faruk PEHLİVANLI

Department of General Surgery, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

İbrahim Ethem PİŞKİN

Department of Pediatrics, School of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak, TURKEY

Ünsal SAVCI

Department of Clinical Microbiology, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum, TURKEY

Mehmet ŞAHİN

Department of Romatology, Süleyman Demirel University, Isparta, TURKEY

Murat SONGÜR

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Bülent Ecevit University, Zonguldak, TURKEY

Mehmet ŞAHİN

Department of Romatology, School of Medicine, Süleyman Demirel University, Isparta, TURKEY

Ziya ŞENCAN

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Gökçe ŞİMŞEK

Department of Ear Nose Throat, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Fatih TEKİN

Department of Plastic, Reconstructif and Aesthetic Surgery, Private Clinic, Ankara, TURKEY

Yaşar TOPAL

Department of Pediatrics, School of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla, TURKEY

Vedat TOPSAKAL

Department of Ear Nose Throat, Antwerp, BELGIUM

Ayça TÖREL ERGÜR

Department of Pediatric Endocrinology, School of Medicine, Ufuk University, Ankara, TURKEY

Emre VURAL

Department of Ear Nose Throat, Arkansas, USA

Alpaslan TUZCU

Department of Endocrinology, School of Medicine, Dicle University, Diyarbakır, TURKEY

M İlkin YERAL

Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya, TURKEY

Kadri YILDIZ

Department of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine, Kafkas University, Kars, TURKEY

PUBLICATION BOARD / YAYIN KURULU

Behlül Bülent ALTUNKESER

Department of Cardiology, School of Medicine, Selçuk University, Konya, TURKEY

Fevzi ALTUNTAŞ

Department of Hematology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Training and Research Hospital, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, TURKEY

Fatih BATTAL

Department of Pediatrics, School of Medicine, Çanakkale 18 Mart University, Çanakkale, TURKEY

Bahadır CELEP

Department of General Surgery and Gastroenterologic Surgery, Viyana, AUSTRIA

Mustafa CESUR

Department of Endocrinology, Ankara Güven Hospital, Ankara,
TURKEY

Salih CESUR

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology,
Ankara Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY

Roger CHEN

Department of Endocrinology and Metabolism, Sydney,
AUSTRALIA

Aylin ÇAPRAZ

Department of Chest Diseases, School of Medicine, Amasya
University, Amasya, TURKEY

Ayşe ÇARLIOĞLU

Department of Endocrinology, School of Medicine, Lokman Hekim
University, Ankara, TURKEY

Murat DOĞAN

Department of Internal Medicine, Hitit University Erol Olçok
Training and Research Hospital, Çorum, TURKEY

Yeşim GÜZEY ARAS

Department of Neurology, School of Medicine, Sakarya University,
Sakarya, TURKEY

Meltem HENDEK

Department of Periodontology, School of Dentistry, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Mustafa KAPLAN

Department of Gastroenterology, Kırşehir Ahi Evran University
Training and Research Hospital, Kırşehir, TURKEY

Hakan KAYA

Department of Medical Oncology Hematology,
Spokane, USA

Ömer KURTİPEK

Department of Anesthesiology and Reanimation, School of
Medicine, Gazi University, Ankara, TURKEY

Fatma NİŞANCI KILIÇ

Department of Nutrition and Dietetic, School of Health Sciences,
Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

Neven SKITARELIC

Department of Ear Nose Throat, Zadar,
CROATIA

Kevser TÖRE ONBAŞI

Department of Endocrinology, School of Medicine, Kütahya
Dumlupınar University, Kütahya, TURKEY

Gülnur TARHAN

Department of Microbiology, School of Medicine, Adıyaman
University, Adıyaman, TURKEY

Engin TUTKUN

Department of Public Health, School of Medicine, Bozok University,
Yozgat, TURKEY

Özge VERGİLİ

Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, Kırıkkale
University, Kırıkkale, TURKEY

Yücel YILMAZ

Department of Cardiology, Kayseri Training and Research Hospital,
Kayseri, TURKEY

Mehmet ZENGİN

Department of Pathology, School of Medicine, Kırıkkale University,
Kırıkkale, TURKEY

FRANCHISE OWNER / İMTİYAZ SAHİBİ

MediHealth Academy Publishing

(www.medihealth.com.tr)

DESIGN / TASARIM

Fatih Şamil ULUDAĞ

(fsuludag@gmail.com)

CORRESPONDENCE ADDRESS / YAZIŞMA ADRESİ

MediHealth Academy Publishing

Emniyet Mah., Yukarı Sk., 6/1, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: info@medihealth.com.tr

Phone / Tel: +90 312 349 77 77

ARTICLE SUBMISSION ADDRESS / MAKALE GÖNDERME ADRESİ

<https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/submission/step/manuscript/new>

EDITORIAL

Our dear readers,

We are happy and proud to publish our 3rd issue of this year with 29 articles. In this issue, we have 24 research articles, 1 review, and 4 case reports. We are making great efforts to further increase the scientific quality of our magazine, which appeals to every area of health sciences and which is increasingly recognized by the wider audience. With the first issue of 2021, we plan to publish all articles accepted to our journal in English. Thus, we want to represent our country with more articles in the international arena and to increase the quality of our magazine even more by entering indexes such as Pubmed, SCI and SCI-E. I would like to thank all the authors for submitting articles that contribute to both domestic and international literature with their high quality scientific content. Our goal is to carry our magazine and publication quality to better points with the support of you. Stay in soundness, with the hope of this issue of our magazine will be beneficial to our readers.

Sincerely yours.

Assoc. Prof. Dr. Aydın ÇİFCİ
Editor in Chief

EDİTÖRDEN

Çok değerli okuyucularımız,

Bu yıla ait 3. sayımızı 29 makale ile çıkartmanın mutluluğunu ve gururunu yaşıyoruz. Bu sayımızda 24 araştırma makalesi, 1 derleme, 4 olgu sunumu var. Sağlık bilimlerinin her alanına hitap eden ve her geçen gün tanınırlığı artarak daha geniş okuyucu kitlesine hitap eden dergimizin bilimsel kalitesini daha da artırmak için yoğun çaba sarf etmekteyiz. 2021 yılı ilk sayısı ile birlikte dergimize kabul edilen tüm makaleleri İngilizce yayımlamayı planlıyoruz. Böylece hem uluslararası arenada daha fazla makale ile ülkemizi temsil etmek, hem de Pubmed, SCI ve SCI-E gibi indekslere girerek dergimizin kalitesini daha da artırmak istiyoruz. Kaliteli bilimsel içerikleri ile hem yerli hem de uluslararası literatüre katkısı olan makaleleri gönderdikleri için tüm yazarlara teşekkürlerimizi sunuyorum. Hedefimiz sizlerin de desteği ile dergimizi ve yayın kalitemizi her geçen gün daha iyi noktalara taşıyabilmektir. Dergimizin bu sayısının okuyucularımıza faydalı olması ümidiyle, esen kalın.

Saygılarımla.

Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ
Baş Editör

Original Article / Özgün Makale

Gross tumour volume and poorly differentiated clusters can indicate high-risk patients for poor survival in pT1-2 rectal carcinomas 196

Gross tümör volumü ve az diferansiye kümeler pT1-2 rektal kanserlerde kötü sağkalım açısından yüksek riskli hastaları gösterebilir

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen ergen ilaç intoksikasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi 203

Retrospective evaluation of adolescent drug intoxications followed in the intensive care unit

Can biochemical biomarkers predict mortality in percutaneous dilatational tracheostomies?..... 209

Biyokimyasal biyobelirteçler perkütan dilatasyonel trakeostomilerde mortaliteyi tahmin edebilir mi?

The effect of classical Turkish and Western music on university students' exam stress level, blood pressure and pulse rate: a randomized controlled trial 216

Klasik Türk ve Batı müziğinin üniversite öğrencilerinin sınav stres düzeyi, kan basıncı ve nabız değerlerine etkisi

The relationship between blood groups and acute myeloid leukemia 221

Kan grupları ve akut myeloid lösemi arasındaki ilişki

Evaluation of hip angles with magnetic resonance imaging in femoroacetabular impingement syndrome 225

Femoroasetabular impingement sendromunda manyetik rezonans görüntüleme ile kalça açılarının değerlendirilmesi

The importance of the chosen statistical methods in medical research: study over modelling in estimation superficial varicose vein risk factors in young male population 231

Tıbbi araştırmalarda seçilen istatistiksel yöntemlerin önemi: genç erkek popülasyonda yüzeysel variköz ven risk faktörlerinin kestirimi üzerine modelleme çalışması

The level of anxiety and depression in patients admitted to an infertility clinic..... 240

Bir infertilite kliniğine başvuran hastalarda anksiyete ve depresyon düzeyleri

Alerjik rinit ve astım olan hastalarda prick testi sonuçlarımız..... 245

Prick test results in patients with allergic rhinitis and asthma

Kolorektal kanserlere bağlı gelişen akut sol kolon obstrüksiyonlarının retrospektif analizi	250
<i>Retrospective analysis of acute left colon obstructions due to colorectal cancers</i>	
Polikistik over sendromunda inflamatuvar belirteçlerin serum seviyeleri ve monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı	256
<i>Serum levels of inflammatory markers and monocyte to high density lipoprotein ratio in polycystic ovary syndrome</i>	
The utility of blood D-dimer levels predicting the diagnosis of pulmonary embolism in cancer patients	262
<i>Kanserli hastalarda kan D-dimer değerlerinin pulmoner emboli tanısını öngörmedeki önemi</i>	
Gaz kromatografi-kütle spektrometresi ile gazdan arındırma ve tutma yöntemiyle Kocaeli bölgesi içme sularında trihalometan analizi	269
<i>Analysis of trihalomethanes in potable waters of Kocaeli region by gas chromatography-mass spectrometry purge and trap</i>	
Manyetik karıştırma çubuğu ile ekstraksiyon tekniği ile yerüstü sularında sipermetrin analizi	278
<i>Cypermethrin analysis in groundwaters with stir bar sorptive bar and extraction technique</i>	
Guided therapy in patients with acute heart failure: left ventricular diastolic filling pattern and NT-proBNP	285
<i>Akut kalp yetmezlikli hastalarda kılavuz tedavi: sol ventrikül doluş bulguları ve NT-proBNP</i>	
The effect of smoking on stem cell mobilization in allogeneic donors	291
<i>Allojenik vericilerde sigaranın kök hücre mobilizasyonu üzerine etkisi</i>	
Weight loss after intragastric botulinum toxin injection in different weight individuals	295
<i>Farklı ağırlıktaki bireylerde intragastrik botulinum toksin enjeksiyonu sonrası kilo kaybı</i>	
Do midkine levels in serum and follicular fluid affect IVF/ICSI outcome?	301
<i>Serum ve foliküler sıvıdaki midkin düzeyleri IVF-ICSI sonuçlarını etkiler mi?</i>	
P210 breakpoint is associated with less minimal residual disease compared to p190 breakpoint in acute lymphoblastic leukemia patients with Philadelphia chromosome	207
<i>Philadelphia kromozomu olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında p210 kırılma noktası P190 kırılma noktasına göre daha az minimal kalıntı hastalęı ile ilişkilidir</i>	
Romatoid artritte nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranlarının hastalık aktivite indeksine göre değerlendirilmesi	312
<i>Evaluation of neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratios according to disease activity index in rheumatoid arthritis</i>	

The prognostic role of gender, age and physiology index and C-reactive protein/albumin ratio in idiopathic pulmonary fibrosis	317
<i>İdiyopatik pulmoner fibroziste cinsiyet, yaş, fizyoloji indeksi ve C-reaktif protein/albumin oranının prognostik rolü</i>	
Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinin konsültasyon iş yükü	324
<i>The workload of consultations in infectious diseases and clinical microbiology clinics</i>	
Does the cervical canal passage axis have an effect on pain sensation in IUD application?: a randomized controlled trial.....	330
<i>RİA uygulamasında servikal kanalı geçiş ekseninin ağrı hissine etkisi var mıdır?: randomize kontrollü çalışma</i>	
Endemik bölgede tiroid nodüllerinin sonografik özellikleri ve ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi.....	336
<i>Evaluation of the sonographic characteristics of thyroid nodules in the endemic region and the results of fine needle aspiration biopsy</i>	
<hr/>	
Review / Derleme	
Salgın iletişimde sosyal medyanın kullanımı	340
<i>The use of social media in outbreak communication</i>	
<hr/>	
Case Report / Olgu Sunumu	
Mondor's disease of breast, a rare case report.....	349
<i>Memenin Mondor hastalığı, nadir bir olgu sunumu</i>	
Nadir bir olgu: Jackhammer özofagus	352
<i>A rare case: Jackhammer esophagus</i>	
The symptomatic bilaterally occlusive surfer's ear (exostosis of the external auditory canal)	355
<i>Bilateral semptomatik oklüzif sörfçü kulağı (eksternal kulak kanalı ekzositozu)</i>	
Ölümün kıyısından dönen gebe Listeria rombensefaliti olgusu.....	358
<i>A case of pregnant Listeria rhombencephalitis returns from the edge of death</i>	

Gross tumour volume and poorly differentiated clusters can indicate high-risk patients for poor survival in pT1-2 rectal carcinomas

Gross tümör volumü ve az diferansiye kümeler pT1-2 rektal kanserlerde kötü sağkalım açısından yüksek riskli hastaları gösterebilir

 Mehmet Zengin,  Pınar Atasoy

Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Pathology, Kırıkkale, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Zengin M, Atasoy P. Gross tumour volume and poorly differentiated clusters can indicate high-risk patients for poor survival in pT1-2 rectal carcinomas. J Health Sci Med 2020; 3(3): 196-202.

ABSTRACT

Aim: Colorectal carcinomas are one of the most common carcinomas in the Western world. Survival is mainly associated with the tumour-node-metastasis (TNM) stage but patients with the same tumour stage usually show marked distinct survival. We analyzed the survival effect of gross tumour volume and poorly differentiated clusters in pT1-2 rectal carcinomas.

Material and Method: Sixty-five pT1-2 rectal carcinomas that were curatively resected between 1999 and 2014 were included in this retrospective study at Kırıkkale University Medical Faculty Hospital. Gross tumour volume and poorly differentiated clusters were scored using a macroscopic specimen and hematoxylin and eosin-stained sections.

Results: These parameters were significantly associated with large tumour size (gross tumour volume [GTV]: $p=0.020$), invasive pattern (GTV: $p=0.004$; poorly differentiated clusters [PDC]: $p=0.020$), angiolymphatic invasion (GTV: $p=0.001$; PDC: $p=0.009$), tumour necrosis (GTV: $p=0.002$; PDC: $p=0.038$), and high grade (PDC: $p=0.001$). In univariate analysis, patients with these parameters had worse 5-year survival for both relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) ([GTV: RFS= 78.5%, $p=0.001$; OS: 81.0%, $p=0.005$], [PDC: RFS= 80.0%, $p=0.013$; OS: 83.1%, $p=0.039$]). Multivariate analysis confirmed that these parameters are independent predictors of poor survival for RFS (GTV: Hazard ratio [HR]=1.42 [1.06-2.85], $p=0.006$; PDC: HR=1.39 [1.06-3.28], $p=0.028$) and OS (GTV: HR=1.35 [1.09-3.37], $p=0.011$). Also, GTV was found to be more useful than PDC.

Conclusions: According to our study, GTV and PDC play an important role in the prognosis of rectal carcinomas and the addition of these markers to the current risk classification may contribute to better patient selection.

Keywords: Gross tumour volume, poorly differentiated clusters, rectal carcinoma, prognostic markers, pT1-2.

ÖZ

Amaç: Rektal kansinömler batı dünyasında en sık görülen kanserlerden biridir. Hastaların sağkalımı temel olarak tümör-nod-metastaz (TNM) evresi ile ilişkilidir, ancak aynı tümör evresindeki hastalar sıklıkla belirgin farklı sağkalımlara sahiptir. Biz rektal kansinömlerde gross tümör volumü (GTV) ve az diferansiye kümeler (ADK)'in hayatta kalmaya etkilerini analiz ettik.

Gereç ve Yöntem: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1999-2014 yılları arasında ameliyat edilen altmış beş pT1-2 rektal kansinom retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. GTV ve ADK kümeler makroskopik ve hematoksilen ve eozin boyalı kesitler kullanılarak skorlandı.

Bulgular: Bu parametreler büyük tümör boyutu ([GTV]: $p=0,020$), invaziv patern (GTV: $p=0,004$; [ADK]: $p=0,020$), anjiolenfatik invazyon (GTV: $p=0,001$; ADK: $p=0,009$), tümör nekrozu (GTV: $p=0,002$; ADK: $p=0,038$) ve yüksek grade (ADK: $p=0,001$) ile anlamlı olarak ilişkili idi. Tek değişkenli analizde, bu iki parametreye sahip hastalar nüksüz sağkalım (NSS) ve genel sağkalım (GS) açısından 5 yıllık kötü sağkalıma sahipti ([GTV: NSS=%78,5, $p=0,001$; GS: %81,0, $p=0,005$], [PDC: NSS= %80,0, $p=0,013$; GS=83,1%, $p=0,039$]). Çok değişkenli analiz, bu iki parametrenin NSS (GTV: Hazard ratio [HR]= 42 [1,06-2,85], $p=0,006$; PDC: HR=1,39 [1,06-3,28], $p=0,028$) ve GS (GTV: HR=1,35 [1,09-3,37], $p=0,011$) için bağımsız kötü hayatta kalma parametreleri olduğunu doğruladı. Ayrıca, GTV'nin ADK'dan daha yararlı olduğu tesbit edildi.

Sonuçlar: Çalışmamıza göre GTV ve ADK, rektal kansinömlü hastalarda prognozda önemli bir rol oynamaktadır ve mevcut risk sınıflamasına bu belirteçleri eklemek daha iyi hasta seçimine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Gross tümör volumü, az diferansiye kümeler, rektal kansinom, prognostik belirteçler, pT1-2.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mehmet Zengin, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-mail / E-posta: mz1379@hotmail.com

Received / Geliş: 17.10.2019 **Accepted / Kabul:** 02.02.2020



INTRODUCTION

One of the most important cancers related to death in the Western world is rectal cancers (RCs). Treatment planning for patients with RC is based on several factors, particularly the tumour-node-metastasis (TNM) stage of the tumour at the time of diagnosis (1). Only patients with pT1-2 (a tumour invading mucosa [pT1] and muscularis propria [pT2]) carcinomas are considered to have an acceptable clinical outcome without further treatment after local excision (2). Local recurrence rates of up to 25% have been reported if one or more risk factors (poorly differentiated, venous or lymphatic invasion, positive surgical margin) are reported (2,3). However, the TNM system does not take into account other evidence that allows risk classification. Therefore, it is well known that new prognostic markers are needed in addition to the current pathological staging.

Tumour measurements for size are usually determined for the longest axis and in some cases for the vertical axis. Although it is reproducible and practical, two-dimensional analysis is a bit simple and may miss many nuances that show the characteristics and extent of the disease. In some studies, it has been noted that a model defining the three dimensions of the tumour, e.g. the gross tumour volume (GTV), is more useful (4). It has been reported that the GTV can be a strong predictor of survival outcomes in many cancers, especially head and neck tumours (4). However, research on the relationship between tumour volume and prognostic factors in RC is very limited (5).

Several criteria for grading of RC have been proposed in the literature, but currently, the most widely accepted standard is defined by the degree of gland formation. Although histologic grading of tumour differentiation is an independent prognostic factor by multivariate analysis (6), there is a significant degree of interobserver variability (7). In 2012, Ueno identified poorly differentiated clustering (PDC) as an independent prognostic factor in RC patients and stated that this marker could reflect the biological aggression of RC (8,9). Therefore, GTV and PDC are promising parameters in the detection of high-risk patients.

We investigated the survival role of these parameters in pT1-2 RC cases without adjuvant chemoradiotherapy. A strong feature of our study is that it is designed in a very homogeneous population.

MATERIAL AND METHOD

Design of Study

This retrospective research was performed in a single tertiary hospital in Kırıkkale, Turkey. This study was approved by the university /local human research ethics

committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Kırıkkale University Non-interventional Researchs Ethics Committee (Permission date. 26.06.2019, Decision No. 2019.05.14).

Six hundred and fifty-four patients who underwent RC surgically at the Kırıkkale University Medical Faculty Hospital between 1999 and 2014 were included in this study. In this patient population, unsuitable cases were excluded. Exclusion criteria included multiple tumours (n=4), missing tumour block (n=10), insufficient tissue in the block (n=6), advanced-stage disease (n=629), and adjuvant therapy (n=5). Finally, and our study was conducted with sixty-five pT1-2 RC cases.

Collection of Data

Diagnostic samples of cases were taken from the archives of the pathology department. Pathological, surgical, and survival information were obtained from individual records of each case. This database contains retrospectively collected data such as survival, age, invasion pattern, size, local inflammatory response, neural and vascular invasion, grade and tumour necrosis. RCs were classified according to the following criteria: Age (mean age was 73; <73 and \geq 73), invasive pattern (yes and no), size (mean size was 4.5 cm; \geq 4.5 cm and <4.5 cm), perineural invasion (yes and no), angiolymphatic invasion (yes and no), local inflammatory response (yes and no), tumour necrosis (yes and no) and grade (low/moderate grade and high grade). All cases were reevaluated according to the American common cancer classification committee (10). For the local inflammatory response, lymphocytes were divided into three groups (mild, moderate, intense) semiquantitatively. Tumour budding (defined as cancer clusters up to four cells at the stroma and/or tumoural border) was evaluated for invasive pattern, and cases with tumour budding greater 10 buds were considered positive for the invasive pattern.

Processing of Tissue

Paraffin-embedded archived tumour samples were obtained from sixty-five patients operated for RC between 1999 and 2014. All sections were screened for lymphovascular invasion, perineural invasion and tumour necrosis. A tumour block showing the deepest invasive area was selected from each patient for PDC and sections were taken from these blocks. Cases were accepted only if sufficient tissue was present in the paraffin block for further studies. A 4 μ m thickness section (n=65) was taken from each block and hematoxylin and eosin were stained (H&E). An experienced pathologist evaluated all sections.

Assessment of GTV and PDC

Information about tumour size was obtained from pathology archive records reporting the characteristics of the primary tumour. In our department, a macroscopic evaluation of primary tumour size is performed as follows. Sections of 0.3-0.5 cm thick are taken from the formalin-fixed primary tumour. From these sections, a tumour site with the largest tumour area is selected and the first two dimensions of the tumour are given relative to this section. Then, the length of each section is added, multiplied by the value above, and the final result is found. However, fresh tissue shrinks by 30% after formalin fixation (11). Therefore, this final result was normalized (Final values \times 100/70). Finally, tumour volume was classified as low GTV and high GTV according to the cut-off value associated with survival.

PDC was defined as a poorly differentiated cancer gland consisting of more than five cells in the stroma (8). Firstly, the entire tumour was examined under an x10 lens to identify the highest number of PDC areas. An area with the most prominent PDCs was then selected and the clusters were counted in an x20 objective. Finally, tumours were classified as low PDC and high PDC according to survival-related cut-off value. For the evaluation of mucinous carcinoma, tumour cell clusters with minimal extracellular mucin formation were classified as PDC, while malignant clusters in the mucin lake or large mucin pool were not considered PDC. Examples of GTV and PDC are shown in **Figure 1a-1b**.

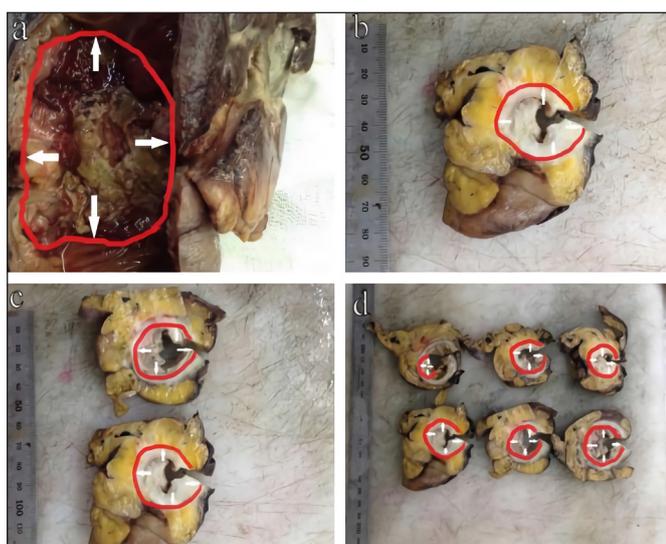


Figure 1a. Representative examples of GTV. Gross tumour volume (GTV) was evaluated in a macroscopic sample of the formalin-fixed primary tumour (a). First, 3-5 mm thick sections were taken from the tumour and two-dimensional measurements of the tumour were performed for the largest tumour area (b-c-d). This measurement was multiplied by the total cross-sectional distance and the final result was found.

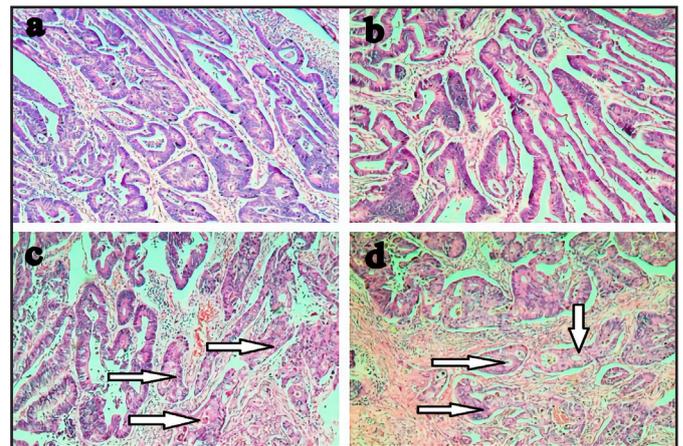


Figure 1b. Representative examples of PDC. Poorly differentiated cluster (PDC) evaluation was performed on microscopic sections of the primary tumour. First, all sections of the tumour were screened to identify the highest number of PDC sites. An area with the most prominent PDC was then selected, and clusters were counted in this area in an x20 lens. Finally, clusters were classified as low PDC (a-b) and high PDC (c-d) according to the cutoff value associated with survival.

Follow-up

In this study, outcome measures were evaluated by survival rates. Event end-point time was calculated from the day of primary surgery. To make a more reliable decision about the relapse of the patients, the follow-up period was extended and selected as 15 years. Recurrent survival (RFS) was defined as the time from primary operation day to death day for any reason or to distant or loco-regional recurrence day. General survival (OS) was the period from the day of primary operation to the day of death for any reason or to the day of the last follow-up. All events after sixty months of follow-up were censored at sixty months. Patients who developed secondary primary were excluded from survival analysis.

Statistical Evaluation

Descriptively data were noted using ranges, means and standard deviation for continuous data, and percentages and frequencies for categorical data. Chi-Square test was used to analyze the relationship between clinicopathological and categorical variables and Fisher Exact Test was performed when the Chi-Square test was not available. Spearman's correlation analysis was used for continuous data and Wilcoxon signed-rank analysis was used to investigate the differences. The optimal cut-off value related to survival was investigated by the ROC test. P-values of less than 0.05 were recorded significantly. SPSS 21.0 (IBM institute, North Castle, ABD) was used in all analyses.

RESULTS

Patients Features

Forty-two (64.6%) of the cases were male and 23 (35.4%) were female. The mean age and mean size were 73.28 ± 7.68 (range:39-91) and 6.55 ± 2.85 (range: 2-9), respectively. 29 (44.6%) of the tumours had an expansive pattern, 36 (55.4%) had an invasive pattern and 34 (52.3%) of the tumours were low/moderately differentiated and 31 (47.7%) were poorly differentiated. Also, survival-related cut-off value was investigated by the ROC test (GTV: ROC=70.86, AUC=0.832 [0.718-0.904]; PDC: ROC=10.56, AUC=0.824 [0.686-0.912]) and all cases were grouped as low PDC (<10 clusters) and high PDC (≥ 10 clusters).

Assessment of GTV and PDC

GTV was evaluated in the macroscopic specimen of the primary tumour fixed in formalin. 35 (53.8%) patients were considered as low GTV and 30 (46.2%) as high GTV. When the relationship between prognostic factors was examined, a significant relationship was found for the invasive pattern ($p=0.004$), tumour necrosis ($p=0.002$), large size ($p=0.020$), angiolymphatic invasion ($p=0.001$), and high grade ($p=0.001$).

PDC was scored on H&E stained sections by conventional microscopy (Nikon Eclipse E600, Nikon AG Instruments, Melville, USA). The distribution of clusters was not homogeneous in slides. A suitable block with a good level of homogeneity was selected from each tumour. 35 (53.8%) patients were considered as low PDC and 30 (46.2%) as high PDC. When the relationship between prognostic factors was examined, a significant relationship was determined for the invasive

pattern ($p=0.020$), tumour necrosis ($p=0.038$), and angiolymphatic invasion ($p=0.009$). The relationship between GTV and PDC and clinicopathological features were shown in **Table 1**.

Follow-up

For GTV, fifteen patients died (23.0%; $n=12$ in high, and $n=3$ in low) and eighteen patients relapsed (27.6%; $n=14$ in high, $n=4$ in low). 5-year RFS and OS rates were 78.5% and 81.6% in high GTV cases and 93.9% and 95.4% in low GTV patients, respectively. For PDC, 15 patients died (23.0%; $n=11$ in high, and $n=4$ in low) and 18 patients relapsed (27.6%; $n=13$ in high, $n=5$ in low). The 5-year RFS and OS rates were 80.0% and 83.1% in high PDC cases and 92.4% and 93.9% in low PDC cases, respectively (**Table 2**).

In univariate analysis, for both GTV and PDC, significant differences were observed between survival groups for RFS (GTV: RFS, $p=0.001$, PDC: RFS, $p=0.013$) and OS (GTV: OS, $p=0.005$, PDC: OS, $p=0.039$). Invasive pattern, angiolymphatic invasion and tumour necrosis were also significantly associated with poor survival (**Table 2**, **Figure 2-3**).

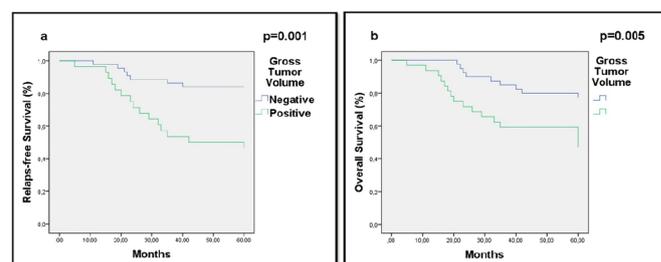


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves of gross tumour volume P-value was significant at the 0.05 level.

		Gross Tumor Volume (n=65) (%)			Poorly Differentiated Cluster (n=65) (%)		
		Positive	Negative	P-value	Positive	Negative	P-value
Invasive Pattern	No	10 (34.4%)	19 (65.3%)	0.004*	11 (37.9%)	18 (62.1%)	0.020*
	Yes	25 (69.4%)	11 (30.6%)		24 (66.6%)	12 (33.4%)	
Age	<75	15 (48.3%)	16 (51.7%)	0.399	18 (58.0%)	13 (42.0%)	0.514
	≥ 75	20 (58.8%)	14 (41.2%)		17 (50.0%)	17 (50.0%)	
PN invasion	No	13 (43.3%)	17 (56.5%)	0.115	14 (46.6%)	16 (53.4%)	0.282
	Yes	22 (62.8%)	13 (37.2%)		21 (60.0%)	14 (40.0%)	
Size	<5.5 cm	11 (37.9%)	18 (62.1%)	0.020*	14 (48.2%)	15 (51.8%)	0.418
	≥ 5.5 cm	24 (66.6%)	12 (33.4%)		21 (58.3%)	15 (41.7%)	
LIR	No	14 (46.6%)	16 (53.4%)	0.282	13 (43.3%)	17 (56.7%)	0.115
	Yes	21 (60.0%)	14 (40.0%)		22 (62.8%)	13 (37.2%)	
AL invasion	No	11 (34.3%)	21 (65.7%)	0.001*	12 (37.5%)	20 (62.5%)	0.009*
	Yes	24 (72.7%)	9 (27.3%)		23 (69.6%)	10 (30.4%)	
Grade	Low/Moderate grade	12 (35.2%)	22 (64.8%)	0.001*	15 (44.1%)	19 (55.9%)	0.099
	High grade	23 (74.1%)	8 (25.9%)		20 (64.5%)	11 (35.5%)	
Tumour Necrosis	No	10 (33.3%)	20 (65.7%)	0.002*	12 (40.0%)	18 (60.0%)	0.038*
	Yes	25 (71.4%)	10 (28.6%)		23 (65.7%)	12 (34.3%)	

The significance limit for the chi-square test was 0.05. The results are in italics when they are significant. Abbreviations: GTV: Gross Tumour Volume, PDC: Poorly Differentiated Cluster, PN: Perineural, LIR: Local inflammatory response, AL: Angiolymphatic

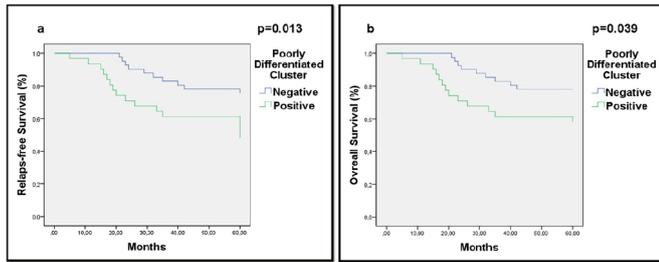


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves of poorly differentiated cluster P-value was significant at the 0.05 level.

In multivariate analysis, GTV was an independent worse prognostic parameter for RFS (HR=1.42 [1.06-2.85], p=0.006) and OS (HR=1.35 [1.09-3.37], p=0.011). PDC was also an independent worse prognostic parameter for RFS alone (HR=1.39 [1.06-3.28], p=0.028). Angiolymphatic invasion and tumour necrosis were other parameters that were significantly associated with survival groups (Table 2).

DISCUSSION

The prognostic significance of GTV and PDC in curatively resected RC patients was examined in this retrospective research. According to our results, large tumour volume and poorly differentiated tumour clusters were associated with poor survival. If this evidence is confirmed by a large advanced study, these parameters can be used as a good survival marker in RC patients.

One of the most common malignant tumours in the Western world is RC. This tumour is the second most common malignant tumour among females and the third among males [12]. The TNM stage is the main guideline for the risk classification of these carcinomas. Preoperative chemotherapy is widely accepted as a standard treatment for locally advanced rectal cancer (stage T3/T4 or node-positive), whereas the standard treatment for the early disease is surgery without adjuvant therapy. However, there are many RC patients with different survival with

		Univariate survival analysis (n=65) (%)				Multivariate survival analysis (n=65) (%)			
		OS		RFS		OS		RFS	
		5-year (%)	P value	5-year (%)	P value	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Invasive Pattern	No	91	0.235	83	0.049*	-	NC	3.38 (0.72-6.35)	0.274
	Yes	85		89		-		-	
Age	<77	85	0.578	85	0.403	-	NC	-	NC
	≥77	91		87		-		-	
LIR	No	86	0.484	80	0.813	-	NC	-	NC
	Yes	90		92		-		-	
Size	<5.5 cm	88	0.367	88	0.374	-	NC	-	NC
	≥5.5cm	88		84		-		-	
PN invasion	No	90	0.247	87	0.208	-	NC	-	NC
	Yes	86		85		-		-	
AL invasion	No	93	0.045*	82	0.031*	1	0.321	1	0.049*
	Yes	83		90		2.56 (0.64-3.18)		1.68 (1.18-4.84)	
Grade	Low/Moderate grade	92	0.108	85	0.099	-	NC	-	NC
	High grade	84		87		-		-	
Tumour Necrosis	No	94	0.029*	81	0.015*	1	0.041*	1	0.034*
	Yes	82		91		1.53 (1.21-4.47)		1.62 (1.19-5.38)	
GTV	Negative	95	0.005*	93	0.001*	1	0.011*	1	0.006*
	Positive	81		78		1.35 (1.09-3.37)		1.42 (1.06-2.85)	
PDC	Low	93	0.039*	92	0.013*	1	0.093	1	0.028*
	High	83		80		2.27 (0.63-2.37)		1.39 (1.06-3.28)	

The significance limit for the chi-square test was 0.05. The results are in italics when they are significant. Abbreviations: GTV: Gross Tumour Volume, PN: Perineural, LIR: Local inflammatory response, AL: Angiolymphatic, NC: Not calculable, CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, OS: Overall survival, RFS: Relapse-free survival Survival Analyses

the same TNM stage and therefore this classification is not perfect (12). For example, it is well known that a significant proportion of advance-stage cancers never relapse and that 20-25% of early-stage cancers show adverse clinical outcomes (13). Therefore, there is a need to investigate new parameters and additional risk criteria.

While surgery remains the cornerstone of treatment in RC, there is a cautious shift toward organ-preserving strategies (14). Today, the trend towards non-surgical treatments is increasing and the optimization of neo-adjuvant strategies becomes more important. Different radiation protocols have been used in the literature showing significant differences in toxicity and response rates (14,15). In an optimal support strategy, ie low toxicity and high response, the dose level is considered as important as many factors. Today, one of the most important factors determining the dose level is GTV (15).

Improvement in the evaluation of the irregularly shaped malignant lesions is possible by measuring tumour volume. Although this can be done by analyzing digital images produced by radiological studies (16), it is more accurately correlated with volume measurements of surgical specimens (17). Also, tumour volume may provide a more accurate idea of the assessment of tumour burden and with this approach, it may be possible to further refine the different T and N categories (17). There are numerous large-scale GTV studies in head and neck cancers, and successful results for predicting survival have been reported (4). Although there are few studies in RC, significant relationships have been found (18,19). In this study, we found that high GTV is an independent prognostic factor for poor RFS in RC. If more comprehensive studies are conducted on this finding, more successful results can be obtained in adjuvant therapies.

By definition, PDC is a group of poorly differentiated tumour cells larger than tumour budding, which can be easily evaluated in HE sections (20). In terms of survival outcomes, the PDC number-based tumour grading system may classify patients as more efficient than a system based on loss of gland formation (20). For example, medullary carcinoma classified as Grade 3 according to World Health Organization criteria and TNM classification has a positive prognosis. This finding demonstrates that the biological aggression of a tumour is reflected in PDC production rather than the gland loss phenomenon, which is thought to be a feature of Grade 3 tumours (20,11).

Different assessment methods have been used in the literature and therefore there is no standard reporting for PDC (21). Most studies divide the PDC into 3 degrees by the number of PDCs in an x20 objective, while some studies have used the presence/absence of PDC (21,22). In this study, we used an x20 objective in the evaluation

and found the survival-related cut-off value to be 10 clusters. However, the presence of PDC in 5-year OS was not statistically significant. This difference may be due to the limited number of cases in our study. Further studies are needed on this subject.

There are some limitations to this study. First, there is a limitation in the nature of retrospective research. In our study, cases were treated with previous guidelines before 2013, which produced the distinction between studies that have been treated for RC today. We investigated GTV and PDC in one block and we know that it symbolizes a small part of the whole tumour. Nevertheless, this study is the largest in the literature investigating GTV and PDC in early-stage rectal cancer in our country.

CONCLUSION

Large tumour volume and a large number of poorly differentiated tumour clusters were associated with poor survival in our study. Therefore, these parameters can be a good predictor for poor prognosis in RC patients. Also, these markers can be very useful in identifying high-risk patients when deciding adjuvant therapy in early-stage RC patients.

Abbreviations

RC: Rectal carcinoma, **AJCC:** American Joint Cancer Committee, **GTV:** Gross Tumour Volume, **PDC:** Poorly Differentiated Cluster, **HPF:** High power field, **H&E:** Hematoxylin and eosin, **SD:** Standard deviation, **HR:** Hazard ratio, **OS:** Overall survival, **RFS:** Relapse-free survival

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Kırıkkale University Non-interventional Researchs Ethics Committee (Permission date. 26.06.2019, Decision No. 2019.05.04).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Acknowledgments: We would like to thank the members of the Department of Pathology and Internal Medicine for their help and participation in this research.

REFERENCES

1. Yeop Oh S, Bae Kim Y, Wook Suh K. Oncologic outcome of ypT1-2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy compared With pT1-2N0 rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2017 Oct; 40: 512-6.
2. Wan JF, Zhu J, Li GC, et al. YpT1-2N0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation has lower survival compared with pT1-2N0 rectal cancer. *Oncotarget* 2015 Dec 1; 6: 41056-62.
3. Borstlap WA, Coeymans TJ, Tanis PJ, et al. Meta-analysis of oncological Outcomes after local excision of pT1-2 rectal cancer requiring adjuvant (chemo)radiotherapy or completion surgery. *Br J Surg* 2016 Aug; 103: 1105-16.
4. Doweck I, Denys D, Robbins KT. Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2002; 112: 1742-9.
5. Lv Y, Wang X, Liang L, et al. SUVmax and metabolic tumor volume: surrogate image biomarkers of KRAS mutation status in colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 2115-21.
6. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (Stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* 2002; 236: 416-21.
7. Deans GT, Heatley M, Anderson N, et al. Jass Classification Revisited. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 11-7.
8. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H, et al. New criteria for histologic grading of colorectal cancer *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 193-201.
9. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, et al. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 197-204.
10. Sobin LH, Compton CC. TNM Seventh Edition: What's New, What's Changed: Communication From the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 2010; 116: 5336-9.
11. Goldstein NS, Soman A, Sacksner J. Disparate surgical margin lengths of colorectal resection specimens between in vivo and in vitro measurements. The effects of surgical resection and formalin fixation on organ shrinkage. *Am J Clin Pathol* 1999 Mar; 111: 349-51.
12. Park IJ, You YN, Skibber JM, et al. Comparative analysis of lymph node metastases in patients with ypT0-2 rectal cancers after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 135-41.
13. Govindarajan A, Reidy D, Weiser MR, et al. Recurrence rates and prognostic factors in ypN0 rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation and total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3666-72.
14. Burbach JP, Kleijnen JP, Reerink O, et al. Inter-observer agreement of MRI-based tumor delineation for preoperative radiotherapy boost in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2016; 118: 399-407.
15. Burbach JP, den Harder AM, Intven M, et al. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014; 113: 1-9.
16. Archer CR, Yeager VL, Herbold DR. Improved diagnostic accuracy in laryngeal cancer using new classification based on computed tomography. *Cancer* 1984; 53: 44-57.
17. Isaacs JH, Mancuso AA, Mendenhall WM. CT scanning as an aid to selection of therapy in t2-t4 laryngeal cancers. *Head Neck Surg* 1988; 99: 455-64.
18. Woff E, Kehagias P, Vandeputte C, et al. Combining 18F-FDG PET/CT-based metabolically active tumor volume and circulating cell-free dna significantly improves outcome prediction in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J Nucl Med* 2019; 60: 1366-72.
19. Woff E, Hendlisz A, Ameye L, et al. Validation of metabolically active tumor volume and total lesion glycolysis as 18F-FDG PET/CT-derived prognostic biomarkers in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J Nucl Med* 2018; 60: 178-84.
20. Bosman FT, World Health Organization, and International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 5th edition, 2019.
21. Barresi V, Bonetti RL, Leni A, et al. Histologic prognostic markers in stage IIA colorectal cancer: a comparative study. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 314-20.
22. Barresi V, Branca G, Leni A, et al. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer. *Virchows Arch* 2014; 464: 655-62.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen ergen ilaç intoksikasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective evaluation of adolescent drug intoxications followed in the intensive care unit

Ökkeş Hakan Miniksar¹, Dilşad Yıldız Miniksar²

¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yozgat, Türkiye

²Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yozgat, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Miniksar ÖH, Miniksar DH. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen ergen ilaç intoksikasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi. J Health Sci Med 2020; 3(3); 203-208.

ÖZ

Amaç: İntoksikasyonlar, çocukluk ve ergenlik dönemi acil hastalıkları arasında morbidite ve mortalitenin önlenbilir nedenleri arasında yer alır. Çalışmamızda akut ilaç intoksikasyonu nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen ergen hastaların demografik ve klinik verilerini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde akut ilaç intoksikasyonu tanısıyla tedavi edilen ergen hastaların demografik özellikleri; öncesinde psikiyatrik hastalık varlığı; yoğun bakım ünitesi yatış süresi; alınan toksik madde; toksik madde alım nedeni; alınan toksik madde ilaç ise cinsi; ilacın formu (tablet, süspansiyon); tek ilaç mı çoklu ilaç mı olduğu; zehirlenmenin gerçekleştiği ay ve komorbiditeleri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 36'sı kız (%60), 24'ü erkek (%40) olmak üzere toplam 60 hasta dahil edilmiş olup, hastaların yaş ortalaması 16,6±1,8'dir. İntoksikasyonların 57'si (%95) intihar ile ve 3'ü (%5) kaza sonucu meydana gelmiştir. İntoksikasyona neden olan ilaçlar sırasıyla antidepresan (%25), analjezik (%18,3), antiepileptik (%5), uyuşturucu madde (%5), antipsikotik (%6,6), antigribal (%5), antibiyotik (%5) şeklindedir. Hastaların %65'inde çoklu ilaç alımı, %35'inde tekli ilaç alımı gözlenmiştir. Hastaların 26'sına (%43,6) en az bir psikiyatrik hastalık, 6'sına sistemik hastalık (astım, hipotiroidi, psöriazis) eşlik etmektedir. Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ort 2,3±0,9 gün olup intoksikasyonların en sık kış mevsiminde (%35) meydana geldiği belirlenmiştir. Bir hasta iki gün mekanik ventilasyon desteği almış, bir hastaya ise hemodiyalizasyon uygulanmıştır. Çalışmamızda hiçbir hastada mortalite görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda hastaların çoğunun kız olduğu, en sık antidepresan ve analjezik ilaçlar ile intoksikasyonun meydana geldiği ve büyük oranda psikiyatrik hastalık öyküsü varlığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İntoksikasyon, ergen, yoğun bakım

ABSTRACT

Objective: Intoxications are among preventable causes of morbidity and mortality among childhood and adolescent emergency diseases. In this study, we aimed to retrospectively investigate the demographic and clinical data of adolescent patients followed up in the intensive care unit for acute drug intoxication.

Material and Method: In this retrospective study, demographic characteristics of adolescent patients treated with acute drug intoxication in Malatya Training and Research Hospital Intensive Care Unit (ICU); presence of pre-existing psychiatric illness; length of stay in the intensive care unit; received toxic substance; the reason for ingestion of toxic substances; if the type of toxic substance was a drug; form of the drug (tablets, suspensions); single drug or multiple drug; month of poisoning and their comorbidities were recorded.

Results: A total of 60 patients (36 girls (60%) and 24 boys (40%)) were included in the study. The mean age of the patients was 16.6 years. 52 (86.6%) of the intoxications were caused by suicide, 3 (5%) by accident and 5 (8.3%) by drug overdose. Drug intoxication was detected in 91.6% of the patients. Antidepressant (25%), analgesic (18.3%), antiepileptic (5%), narcotic (5%), antipsychotic (6.6%), antigribal (5%), antibiotic (5%) uptake were determined. 65% of patients had multiple drug intake and 35% had single drug intake. 26 patients (41.6%) were accompanied by at least one psychiatric disease and 4 patients with systemic disease (asthma, hypothyroidism, psoriasis). The mean duration of ICU stay was 2.3 days, and it was determined that intoxications occurred most frequently in winter (35%). One patient received mechanical ventilation support for two days and one patient underwent hemodiafiltration. In our study, no mortality was seen in any patient.

Conclusion: In our study, it was found that most of the patients were girls, antidepressants and analgesics were the most common drugs in intoxication and history of psychiatric disorders were found significantly.

Keywords: Intoxication, adolescent, intensive care

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Ökkeş Hakan Miniksar, Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

E-mail / E-posta: hminiksar@yahoo.com

Received / Geliş: 26.12.2019 **Accepted / Kabul:** 06.02.2020



GİRİŞ

İntoksikasyon, vücuda toksik bir maddenin girmesiyle veya toksik olmayan bir maddenin yüksek dozda alınmasıyla vücudun normal fonksiyonlarının bozulmasıdır. İntoksikasyonlar, intihar amaçlı veya farkında olmadan ilaç ya da madde alınması sonucu ortaya çıkabilmektedir (1).

İntihar tüm dünyada çocuk ve ergenlerde önemli toplum sağlığı problemi ve ölüm nedenleri arasında yer almaktadır ve son yıllarda sıklığında belirgin bir artış gözlenmektedir (2). Dünyada ölüm nedenleri arasında onuncu sırada olduğu bildirilmektedir. Her yıl yaklaşık bir milyon insanın intihar sonucu öldüğü bilinmektedir (3). Ergenlerde intihar girişimlerinin yaşam boyu prevalansı %3,5 ile %11 arasında olup, pek çok gelişmiş ülkede ergenlerin ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (2). En sık görülen intihar yöntemlerinin başında ise ilaç intoksikasyonları gelmektedir (2,4).

Ergenlik döneminde intihar davranışı için en önemli risk faktörü önceden intihar girişiminde bulunulması olup diğer risk faktörleri eşlik eden psikiyatrik hastalık varlığı (major depresyon, madde kullanımı gibi), ailesel ve çevresel (ailede intihar öyküsü, istismar gibi) etkenlerdir (4). İntihar amaçlı ilaç intoksikasyonlarında risk faktörlerinin ve erken belirleyicilerinin belirlenmesi toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (4,5).

Çalışmamızda ilaç intoksikasyonu tanısıyla erişkin yoğun bakım ünitemize yatırılarak tetkik ve tedavi edilen ergen olgularının demografik özelliklerini, klinik verilerini ve ilişkili faktörleri geriye dönük olarak incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2015–Nisan 2018 tarihleri arasında akut intoksikasyon tanısıyla tedavi görmüş ergen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma, üniversite/yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/135 tarih/sayı ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri; öncesinde psikiyatrik hastalık varlığı; yoğun bakım ünitesi yatış süresi; alınan toksik

madde; toksik madde alım nedeni; alınan toksik madde ilaç ise cinsi, formu (tablet, süspansiyon), tek ilaç mı çoklu ilaç mı olduğu; zehirlenmenin gerçekleştiği ay; ve mortalite oranları kaydedildi. Verilerine sistemden erişilemeyen, çocuk psikiyatri konsültasyonu olmayan ve yatış süresi 24 saat dolmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel değerlendirmede SPSS (Statistical Program for Social Sciences, 25.0) programı kullanıldı. Veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak sayı (n), ortalama±standart sapma (SS) ve yüzde (%) olarak verildi.

BULGULAR

Akut intoksikasyon nedeniyle yoğun bakıma kabul edilen ergen hastalar, yoğun bakım ünitemizde yatan hastaların (4962) %1,2'sini oluşturmaktadır. Çalışmamıza 36'sı kız (%60), 24'ü erkek (%40) olmak üzere toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Yaş ortalamasının 16,6±1,8 yıl olduğu ve yoğun bakımda kalış sürelerinin ortalama 2,3±0,9 gün olduğu saptanmıştır. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Yoğun bakımda intoksikasyon tanısıyla takip edilmiş ergen hastaların özellikleri		
	n (sayı)	% (yüzde)
Kız	36	60
Erkek	24	40
Yaş ortalaması (ort yıl±SS)	16,6±1,8	
Hastanede yatış süresi (ort gün±SS)	2,3±0,9	
Çoklu/tekli ilaç alımı	39/21	65/35
İlaç formu (tablet/süspansiyon)	52/8	86,6/13,4
SS: Standart Sapma, ort: Ortalama		

Hastaları incelediğimizde 57'sinin (%95) intihar amaçlı, 3'ünün (%5) ise kaza sonucu intoksikasyon yaşadığı görülmüştür. Kaza sonucu meydana gelen olguların hepsinin ilaç dışı madde ile (organofosfat, pestisit) kış mevsiminde meydana geldiği ve eşlik eden psikiyatrik ya da sistemik hastalıklarının olmadığı tespit edilmiştir. İntihar sonucu olan olgularda ise; çoğunun kız (%58,3) olduğu, %45,6'sına psikiyatrik hastalığın eşlik ettiği ve intoksikasyonların en sık kış mevsiminde (%35) meydana geldiği saptanmıştır (**Tablo 2**).

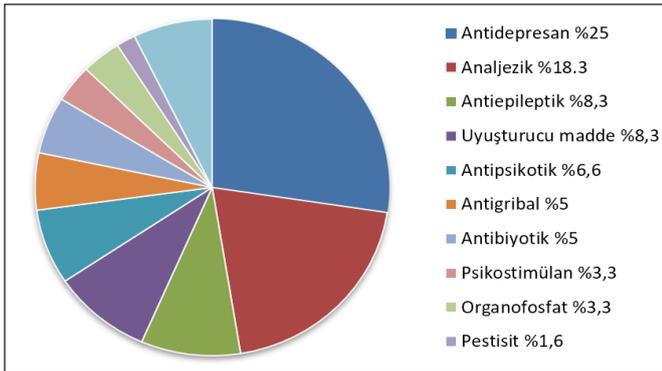
Hastaların %91,6'sı ilaçlar ile intoksikasyona maruz kalmış olup; %65'ini çoklu ilaç alımı, %35'ini tekli ilaç alımının oluşturduğu görülmüştür. Alınan ilaçların hepsi oral yolla alınmış olup; %86,6'sının tablet ve %13,4'ünün süspansiyon formunda olduğu saptanmıştır. İntoksikasyona neden olan ilaçlar **Grafik 1**'de verilmiştir.

Tablo 2. Yoğun bakımda kaza ve intihar amaçlı takip edilen ergen intoksikasyonların karakteristik özellikleri

	Kaza		İntihar	
	n (sayı)	% (yüzde)	n (sayı)	% (yüzde)
Cinsiyet				
Kız	3	5,4	35	58,3
Erkek	0	0	22	36,6
Etken				
İlaç	0	0	52	86,6
İlaç dışı madde	3	5,0	0	0
Uyuşturucu madde	0	0	5	8,3
Mevsim				
Kış	3	5,0	18	30,0
Yaz	0	0	16	26,6
İlkbahar	0	0	13	21,6
Sonbahar	0	0	10	16,6
Sistemik hastalık	-	-	6	10,5
Psikiyatrik hastalık	-	-	26	45,6

Tablo 3. Yoğun bakımda ilaç intoksikasyonu ile takip edilen ergen hastalara eşlik eden hastalıklar

	n (sayı)	% (yüzde)
Psikiyatrik hastalıklar		
Depresyon	11	18,3
Anksiyete	5	8,3
Uyuşturucu madde bağımlılığı	5	8,3
Borderline kişilik bozukluğu	3	5
Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu	1	1,6
Psikoz	1	1,6
Toplam	26	%43,6
Kronik hastalıklar		
Epilepsi	2	3,3
Astım	2	3,3
Hipotiroidi	1	1,6
Multiple skleroz	1	1,6
Toplam	6	%10

**Grafik 1.** Yoğun bakımda ergen ilaç intoksikasyonuna neden olan ilaçların dağılımı

Hastaların başvuru şikayetlerinin en sık bulantı-kusma (%46), karın ağrısı (%26,6), baş dönmesi (%13,3) olduğu saptanmıştır. Başvuru anında üç hasta konfüze ve bir hastanın ise bilinci kapalı idi. Acil serviste hastaların 42'sine (%70) aktif kömür verilirken, 32'sine (%53,3) gastrik dekontaminasyon uygulanmıştır. Yoğun bakım ünitemizde zehir danışma merkezi önerilerine uyularak acil serviste başlayan semptomatik tedavileri devam etmiştir. Lokal bir antidot olan aktif kömür dışında, aldığı miktar toksik dozun üzerinde olan üç hastaya spesifik antidot tedavisi uygulanmıştır.

Hastaların 26'sına (%43,3) psikiyatrik hastalığın ve 6'sına (%10) sistemik hastalığın eşlik ettiği görülmüştür (Tablo 3).

Çalışmamızda hiçbir hastada mortalite görülmemiştir. Yüksek doz LSD (liserjik asid dietilamid) alan bir hasta yoğun bakımda solunum yetmezliği gelişmesi üzerine iki gün mekanik ventilasyon desteği almış ve kolşisin intoksikasyonu olan bir hastaya ise akut böbrek hasarı gelişmesi üzerine hemodiyafiltrasyon uygulanmıştır.

TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitemizde 3 yıllık süre içinde yatırılarak tedavi edilmiş 60 ergen hastayı retrospektif taradığımız bu çalışmada hastaların çoğunluğunun kız ergenler (%60) olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kızların (%84,4) erkeklere (%73,8) oranla daha fazla intihar girişiminde buldukları saptanmıştır (3,5,6). Ergenlik döneminde depresyon sıklığının kızlarda erkeklere göre iki kat daha yüksek olması ve kız çocuklarında daha hassas bir dönem haline gelmesi intihar girişiminde riski arttırmaktadır (1,2,5). Hastaların yaş ortalamasının $16,6 \pm 1,8$ yıl olduğu hastaların tamamının 15-17 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de tüm intihar girişimlerinin %30-35'i 14-15 yaş grubu arasında görülmektedir (7,8).

Olgularımızın intoksikasyon nedenlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde en çok intihar amaçlı (%86,6) zehirlenmeler saptanmıştır. Ergenlik intihar girişimleri için kritik bir dönemdir. Çocuklarda intihar girişiminin nadir olduğu, ergenlikle birlikte sıklığın arttığı bilinmektedir. Ünlü ve ark. (5) yaptıkları çalışmada 12 yaş altında intihar girişiminde bulunan olguya rastlanmamış iken, tüm olguların %78,7'sini 15-17 yaş aralığındaki ergenlerin oluşturduğu belirlenmiştir. Bu durum başta duygudurum bozuklukları ve madde kullanım bozuklukları olmak üzere ruhsal bozuklukların ergenlik döneminde artış göstermesiyle açıklanabilir. Ergenliğe geçişle birlikte depresif ve anksiyete belirtileri dahil ruhsal sorunların artıyor olması, bu gelişimsel dönemin doğası ile ilişkili olabilir (9). Ülkemizde yapılan çalışmalar ergenlerin intihar girişimlerinde en sık kullandıkları yöntemin aşırı dozda ilaç alımı olduğunu göstermektedir (5,10). Çalışmamızda tüm intoksikasyon olgularının %91,6'sı ilaçlar ile, %5'i ilaç dışı (kaza) maddelerle gerçekleşmiştir. Literatürde çocuklarda

intoksikasyon üzerine yapılan pek çok çalışmada, 15-19 yaş grubunda intihar amaçlı zehirlenme olgu sayısı daha fazla iken 2-3 yaş çocuklarda ise kaza ile zehirlenmelerin daha sık olduğu belirtilmiştir (11-13). Özdemir ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada 2251 çocuk intoksikasyon olgularının, %67,4'ünün kazara, %25,9'unun intihar amaçlı geliştiğini ve bunların yaklaşık %64'ünün uyuşturucuya bağlı olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda, 5 hastada intoksikasyon uyuşturucu madde bağımlılığı nedeniyle aşırı doz madde alımı sonucu meydana gelmiştir. Alkol ve madde kullanımı, ergenler için büyük bir tehlike olmakla beraber hayatı tehdit eden bu maddelerin yaygınlaşması sonucu karşılaşılan olgu sayısının artması endişe vermektedir.

Çalışmamızda literatürden farklı olarak intoksikasyonların çoğunluğunun kış (%35) ve yaz aylarında (%26,6) görüldüğü saptanmıştır. Literatürde ergenlerde intihar girişiminin en sık ilkbahar ve yaz aylarında gerçekleştiği bildirilmiştir (12). Bu farklılığın, insanların kış aylarında güneş ışığına daha az maruz kalmaları ve sosyalleşmenin azalmasının ruhsal bozuklukları arttırmasından (8,9,15) kaynaklandığını düşünmekteyiz. Mevsimsel değişikliklerin ruhsal durum, enerji düzeyi, uyku süresi, iştah, yemek alışkanlıkları ve sosyal yaşantıyı etkileme derecesi mevsimsellik olarak tanımlanır. İstatistiksel olarak ilkbahar ve sonbahar depresyon için, yaz ise mani için artış gösterme zamanıdır (15). Çalışmamızda yaz aylarında görülen intoksikasyonların muhtemel sebeplerden birisi de ergenin duygu durum değişikliklerini bu aylarda daha fazla yaşamış olması (12) ile açıklanabilir.

Ülkemizde pestisitler tarım alanında sıkça kullanılmaktadır. Tarım ilaçlarının pet şişede buzdolabına koyularak saklanması veya tezgah üzerinde su içerisinde unutulması sonucu kazara intoksikasyonlar meydana gelebilmektedir. Tarım ilaçlarının bilinçsiz ve denetimsiz kullanımının yanı sıra intihar amaçlı içilmesi olgularına da rastlanılmaktadır (13). Çalışmamızda tarım ilacı ile intoksikasyonların tümü (n:3) kazara meydana gelmiş olup, mortalite hiçbir hastada görülmemiştir.

Çalışmamızda antidepresanlar (%25) intoksikasyona en fazla neden olan ilaç grubu olup, bunu sırasıyla analjezikler (%18,3) ve anti epileptikler (%8,3) izlemektedir. En sık depresyon (%18,3) olmak üzere hastaların %43,6'sına en az bir psikiyatrik hastalık eşlik etmektedir. Çalışmamızla benzer şekilde depresif hastalarda intihar girişimi yüksektir (9,10). Çalışmamızda depresyonu olan ergenlerin ilaç tedavilerini yeterince alıp almadıkları bilinmemektedir. Yetersiz dozda ilaç tedavisi mevcut psikiyatrik hastalığın öncelikle iyileşmemesine, kronikleşmesine ve bazen de alkol-madde kullanımıyla komplike olmasına yol açarak intihar riskini artırabilir (10,15,16). Finlandiya'da

yapılan bir çalışmada ise intihar girişiminden önce ve sonra aldıkları tedaviler açısından karşılaştırılan major depresyonu olan hastaların girişimden sonra bile sadece %17'sinin yeterli dozda antidepresan aldıkları gösterilmiştir (16). Bu çalışma da gösteriyor ki psikiyatrik tedavi için kullanılan ilaç dozlarının yeterli olması konusunda özen gösterilmelidir. Çoğu benzer çalışmalarda ilaç intoksikasyonların çoğunluğunu analjezik/antipiretik, antidepresan/antipsikotik ve antibiyotikler oluşturmaktadır (10,12,17,18). Ayrıca Türkiye'de ağrı kesici ve analjezik ilaçlara ulaşımın kolay olması, reçete gerektirmeksizin alınabilmesi, her evde bulunması intihar nedeni intoksikasyonlar ile sık karşılaşmamıza yol açmaktadır (19).

Hastalarımız ergen yaş grubunda olmasından dolayı, tüm hastalar çocuk psikiyatrisi tarafından değerlendirilmiş, intihar amaçlı olanların %45,6'sında en az bir psikiyatrik hastalık saptanmıştır. Ergenlik dönemindeki intihar girişimlerinde mevcut psikiyatrik bozukluklar da önemli etmen olarak belirtilmektedir (12). Akın ve ark. (2) 12-18 yaş ergen intoksikasyonları üzerine yaptıkları bir araştırmada ergenlerin %77,8'inde en az bir psikiyatrik bozukluk olduğunu saptamışlardır. Bu bozukluklar da sıklığına göre sırasıyla depresyon, DEHB (dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu) ve davranım bozukluğu şeklindedir. Çalışmamızda hastaların geçmiş psikiyatrik hastalık tanı varlığına bakıldığında 11'inde depresyon, 5'inde anksiyete bozukluğu, 5'inde madde bağımlılığı, 3'ünde borderline kişilik bozukluğu varlığı saptanmıştır. Bu ruhsal bozukluklar arasında en özgül ilişki duygu durum bozuklukları ile olmaktadır. İntihar eden ergenlerin %50-75'inde bir duygu durum bozukluğu olduğu bildirilmiştir. Duygu durum bozukluğu (major depresif bozukluk ve/veya distimi) tanısı olan ergenler olmayanlara göre 17 kat daha yüksek oranda intihar girişimine eğilimlidir (16,17,20). Major depresif bozukluk tanısıyla izlenen ergenlerin yaklaşık %70'inde intihar düşüncesinden ya da girişiminden bahsedilmiştir (20). Yine intihar girişiminde bulunan 119 ergende yapılan bir çalışmada (ort 17 yaş), %91'inde en az bir psikiyatrik tanı olduğu ve psikiyatrik tanı varlığının genellikle 16 yaşından daha büyük olan grupta belirgin olduğu gösterilmiştir (20).

Çalışmamızda olguların altısında daha önceden tanı almış kronik hastalık öyküsü (psikiyatrik hastalık dışı: epilepsi, astım) saptanmıştır. Ergenler kronik hastalıklar gibi sağlık sorunlarına diğer gelişim süreçlerinde olan bireylerden farklı tepkiler verebilmektedirler. Bazı ergenler bu duruma boyun eğerken, bazıları durumu kabullenip ilaçları konusunda aşırı dikkatli ve titiz davranırken, bazıları da bağımsızlığını belirtme gereksinimiyle tehlikeli ve isyankar davranışlarda bulunabilirler (21).

İntoksikasyon vakalarının bir kısmı birden fazla türde ilaç birlikte almış olabilir. Yapılan çalışmalarda çoklu ilaç kullanım oranı %74 (17) ve %52,5 (5) olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızdaki çoklu ilaç kullanımına bağlı intoksikasyon oranı da (%60) bu çalışmalara benzerdir. Bu durum ergenlerin intihar düşüncesinin ve yaşamı sonlandırma isteklerinin belirgin olabileceğini düşündürmektedir.

İntoksikasyon ile başvuran hastalarda en sık görülen semptomlar bulantı-kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, dalgınlık, huzursuzluk, karın ağrısı, solunum sıkıntısı, ishal, ağız mukozasında hiperemi ve konvülsiyondur (12,18,19,22). Hastalarımızda da en sık bulantı-kusma ve karın ağrısı gözlenmiştir.

İntoksikasyonlarda mortalitenin %0,4-5 olduğu ifade edilmektedir (22). Çalışmamızda, madde bağımlısı bir hastada yüksek doz LSD alımına bağlı solunum yetmezliği gelişmiş ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Ayrıca kolşisin intoksikasyonu olan bir hastaya ise hemodiyafiltrasyon uygulanmıştır. Bu iki hasta yoğun bakım takipleri sonlandıktan sonra servise çıkarılarak taburcu edilmiştir. Çalışmamızda hiçbir hastada mortalite görülmemiştir. Benzer olarak Türkmenoğlu ve ark. (19) ile Dinleyici ve ark. (10) ergen ilaç intoksikasyonunda mortalite olmadığını belirtmişlerdir. Organofosfat ile intoksikasyonlara bağlı ölüm oranları daha yüksek olmasına rağmen, çalışmamızda kaza sonucu tarım ilacına maruz kalan hastalarda mortalite görülmemiştir (18,23).

Birçok intoksikasyonda erken dönemde yapılan tıbbi müdahaleler ile henüz toksik etki oluşmadan vücut dışına atılması, absorbe edilmesi veya antidot kullanımıyla zararlı etkilerinin ortaya çıkmaması sağlanabilir. Antidotlar, ciddi zehirlenmeler sonucu meydana gelen hastalık ve ölüm oranını azaltmaları nedeniyle hayati öneme sahiptir (12). Lokal bir antidot olan aktif kömür en sık kullanılan antidottur (12). Yoğun bakımımıza kabul edilen hastaların 42'sine (%70) aktif kömür tedavisi verilmiştir. Bir demir intoksikasyonu hastasına desferoksamin, iki asetaminofen zehirlenmesine N-asetilsistein ile spesifik antidot uygulaması yapılmıştır.

SONUÇ

Çalışmamız ergen intoksikasyonları üzerine yapılan çalışmalar ile uyumlu olmakla birlikte; çalışmamızda hastaların çoğunluğunu intihar amacıyla ilaç alan kız ergenlerin oluşturduğu ve eşlik eden psikiyatrik hastalık oranının yüksek olduğu dikkat çekmektedir. En çok ilaç alımının antidepresan ve analjezik grubundan olmasından dolayı risk grubunda bulunan ergenlere önleyici amaçlı psikiyatrik değerlendirmenin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın geriye dönük olması, bu nedenle verilerin değerlendirilmesinde sadece hasta dosya bilgilerinin kullanılması, intoksikasyon etkenlerinin hasta ve yakınının beyanı üzerine olması ve psikiyatrik tanılarının açık olarak belirtilmemesi bu çalışmanın en büyük kısıtlılığıdır. Ayrıca çalışmanın tek bir ilde ve merkezde yapılması sonuçların genelleştirilmesini engellemektedir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019 tarih, 2019/135 sayılı karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Karabel D, Bozkurt F, Sabaz MN, Şahin C, Sabaz MN, Haspolat YK. Yoğun bakıma yatış endikasyonlarının önemli bir nedeni: Çocuk ve adolesan akut zehirlenmeleri. *Konuralp Tıp Derg* 2016; 8: 1-4.
2. Akın E, Berkem M. İntihar girişiminde bulunan ergenlerde olumsuz yaşam olayları: vaka kontrol çalışması. *Fırat Tıp Derg* 2013; 18: 26-9.
3. Dogan H, Adıgüzel L, Uysal E, Sarıkaya S, Özüçelik DN, Okuturlar Y. Differences between adolescent and adult cases of suicidal drug intoxication. *Bakirkoy Tıp Derg* 2016; 12: 20-3.
4. Bayraktar S. İntihar kavramının çocuklar ve ergenler açısından ele alınması. *Akdeniz İnsani Bilimler Derg* 2015; 5: 139-59.
5. Ünlü G, Aksoy Z. İntihar girişiminde bulunan çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesi. *Pamukkale Tıp Derg* 2011; 7: 176-83.
6. Aktepe E, Kandil S, Göker Z, Sarp K, Topbaş M, Özkorumak E. İntihar girişiminde bulunan çocuk ve ergenlerde sosyodemografik ve psikiyatrik özelliklerin değerlendirilmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2006; 5: 444-54.
7. Atay IM, Kerimoğlu E. Ergenlerde intihar davranışı. *Çocuk Gençlik Ruh Sağ Derg* 2003; 10: 128-36.
8. Soyulu N, Taneli Y, Taneli S. Depresyonu olan ergenlerde intihar davranışını etkileyen sosyal, emosyonel ve kognitif faktörlerin araştırılması. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50: 352-9.
9. Freeman JB, Garcia AM, Leonard HL. Anxiety disorders child and adolescent psychiatry. *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: Philadelphia,2002: 821-34.*

10. Dinleyici M, Kıral E, Yazar AS, Şahin S. İlaç intoksikasyonu ile başvuran ergenlerde özkıyım ilişkili risk faktörlerin değerlendirilmesi. *Osmangazi Tıp Derg* 2018; 41: 166-72.
11. Tekerek NÜ, Dursun A, Akyıldız BN. Retrospective analysis of poisoning cases our followed in pediatric intensive care unit. *Çocuk Acil Yoğun Bakım Derg* 2016; 3: 21-6.
12. Özsoylu S, Kondolot M, Akyıldız B, Özmen S, Demirci E. Evaluation of children and adolescents admitted to intensive care due to suicide attempts. *Bakirkoy Tıp Derg* 2019; 15: 131-5.
13. Özcan N, İkinciogulları D. Ulusal ZehiR Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu Özeti. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyol Derg* 2009; 66: 29-58.
14. Özdemir R, Bayrakci B, Tekşam Ö, Kale G. Thirty-three-year experience on childhood poisoning. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 251-9.
15. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 2nd ed: 2007.
16. Suominen KH, Isometsä ET, Henriksson M. Inadequate treatment for major depression both before and after attempted suicide. *Am. J Psychiatr* 1998; 155: 1778-80.
17. Yalaki Z, Taşar MA, Yalçın N, Bilge YD. Çocukluk ve gençlik dönemindeki özkıyım girişimlerinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg* 2011; 50: 125-8.
18. Dağlı R, Kocaoğlu N, Bayır H, Hakkı M, Erbesler ZA, Kahraman M. Yoğun bakım servismizdeki intoksikasyon vakalarının incelenmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniv Tıp Derg* 2016; 3: 17-20.
19. Türkmenoğlu Y, Akşahin BG, Sarıtaş Ü, Yılmaz B, Arat C, Şafak E. Update glance on childhood intoxication. *Okmeydanı Tıp Derg* 2015; 31: 82-91.
20. Myers K, Mccauley E, Calderon R, Mitchell J, Burke P, Schloredt K. Risks for suicidality in major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1991; 30: 86-94.
21. Gökler B. Ölümcül hastalık karşısında çocuk, aile ve hekim. Ben hasta değilim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarının Psikososyal Yönü*, 1999: 471-5.
22. Andiran N, Sarıkayalar F. Pattern of acute poisoning in childhood in Ankara: What has change in twenty years?. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 147-52.
23. Ahmet Aydın. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen zehirlenme olgularının değerlendirilmesi: retrospektif çalışma. *Fırat Med J* 2019; 3: 129-33.

Can biochemical biomarkers predict mortality in percutaneous dilatational tracheostomies?

Biyokimyasal biyobelirteçler perkütan dilatasyonel trakeostomilerde mortaliteyi tahmin edebilir mi?

 Gülçin Aydın,  Işın Gençay

Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Kırıkkale, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Aydın G, Gençay I. Can biochemical biomarkers predict mortality in percutaneous dilatational tracheostomies? J Health Sci Med 2020; 3(3): 209-215.

ABSTRACT

Aim: The aim of this retrospective study was to explore the possibility of using biochemical parameters as biomarkers in predicting mortality in patients undergoing percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) where the prognosis may be fatal.

Material and Method: The patients' demographic features, early complications, days in the intensive care unit and mortality rates were recorded. Additionally, data obtained from venous blood samples taken 1 day prior to and 1 day following the PDT procedure were noted, neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratios (PLR) were assessed. Patients were divided into 2 groups: the survivor group (those who underwent PDT and were discharged from the hospital after treatment, n=20) and the non-survivor (patients who underwent PDT but died at the hospital after treatment, n=67).

Results: A significant difference was found between the groups in terms of a number of days in intensive care (p=0.006), preoperative neutrophil count (p=0.041) and postoperative NLR (p=0.041). Differences were seen in the pre- and postoperative blood parameters of the patients in the non-survivor group in terms of lymphocyte count (p<0.001), Mean Platelet Volume (MPV) (p=0.002) and PLR (p<0.001) values. The results of the correlation analysis revealed a positive correlation between the prognosis and the neutrophil count (p=0.040) and between the prognosis and post-PDT NLR (p=0.040), but a negative correlation between the prognosis and duration of the hospital stay (p=0.005). ROC curve analysis showed that only the post-PDT NLR value, indicating 68.7% sensitivity and 60.0% specificity over the 6.91 cut-off point, could be a specific and sensitive biomedical marker and predictor of a prognosis that would end in mortality.

Conclusion: As a result of this pilot study, it can be argued that the NLR level measured post-PDT can be a prognostic biomarker in predicting the risk of mortality for patients undergoing PDT.

Keywords: Tracheostomy, Mortality, Biomarkers, Griggs technique

ÖZ

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, prognozun ölümcül olabileceği perkütan dilatasyonel trakeostomi (PDT) uygulanan hastalarda mortaliteyi öngörmeye biyokimyasal parametrelerin biyobelirteç olarak kullanılma olasılığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hastaların demografik özellikleri, erken komplikasyonları, yoğun bakımda gün sayısı ve mortalite oranları kaydedildi. Ek olarak, PDT prosedüründen 1 gün önce ve 1 gün sonra alınan venöz kan örneklerinden elde edilen veriler kaydedildi, nötrofil-lenfosit oranları (NLR) ve trombosit-lenfosit oranları (PLR) değerlendirildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı: Hayatta Kalanlar grubu (PDT uygulanan ve tedaviden sonra hastaneden taburcu edilenler, n=20) ve Hayatta Kalamayanlar grubu (PDT uygulanan ancak tedaviden sonra hastanede ölen hastalar, n=67).

Bulgular: Yoğun bakımda gün sayısı (p=0,006), preoperatif nötrofil sayısı (p=0,041) ve postoperatif NLR (p=0,041) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu. Hayatta Kalamayanlar grubundaki hastaların ameliyat öncesi ve sonrası kan parametrelerinde lenfosit sayısı (p<0,001), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) (p=0,002) ve PLR (p<0,001) değerleri arasında fark saptandı. Korelasyon analizinin sonuçları prognoz ile nötrofil sayısı (p = 0,040) arasında ve prognoz ile PDT sonrası NLR (p=0,040) arasında pozitif bir korelasyon olduğunu, ancak hastanede kalış süresi ve prognozu ile negatif korelasyonunu ortaya koydu. (p=0,005). ROC eğrisi analizi, 6,91 kesme noktası üzerinde sadece %68,7 hassasiyet ve 0 60,0 özgülük gösteren PDT sonrası NLR değerinin, ölümlü sonuçlanacak bir prognozun spesifik ve hassas bir biyomedikal belirleyicisi ve öngörücüsü olabileceğini göstermiştir.

Sonuç: Bu pilot çalışmanın bir sonucu olarak, PDT sonrası ölçülen NLR seviyesinin PDT uygulanan hastalar için mortalite riskini tahmin etmede prognostik bir biyobelirteç olabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Trakeostomi, mortalite, biyobelirteçler, Griggs tekniği

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Işın Gençay, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yahşıhan, Kırıkkale, Türkiye

E-mail / E-posta: snyzc@yahoo.com

Received / Geliş: 31.12.2019 **Accepted / Kabul:** 07.02.2020



INTRODUCTION

Bedside percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) is a procedure that many physicians perform in intensive care units. Besides producing lesser complications than surgical tracheostomy, this method also significantly reduces operating room and hospital costs (1,2). Among the advantages the procedure offers are that it is more easily performed, requires a smaller incision, and results in less tissue trauma, leading to lower rates of infection. The procedure is comfortable for the patient and because secretions and airway resistance are reduced, it allows early weaning from a mechanical ventilator. This in turn provides the opportunity for early mobilization and physiotherapy (3,4).

Ciaglia introduced the method in 1985, using a blunt-ended dilator. PDT was later modified by Griggs, who performed the procedure using guidewire dilating forceps (5). In addition to the advantages of PDT mentioned in the literature, there are also references related to PDT complications. It has been demonstrated that complications are generally minor but that 2%-20% of cases develop life-threatening complications (hemorrhage, hypoxia, puncture of the endotracheal tube cuff or extubation) (5-7). In this context, it is seen that although the benefits and risks of percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) have been reported in many studies, there is a scarcity of research on the positive and negative effects of the procedure on patient mortality. Furthermore, a review of the literature reveals that there are no studies that have explored the relationship between mortality and biomedical parameters in the monitoring of patients undergoing PDT, nor any that have tested the possibility of using biomarkers in predicting mortality prior to the procedure.

The aim of this retrospective study was to explore the possibility of using biochemical parameters as biomarkers in predicting mortality in patients undergoing PDT where the prognosis may be fatal.

MATERIAL AND METHOD

The Patients

Patients treated in the Intensive Care Unit over the period July 1, 2016-April 30, 2018 and who underwent PDT using the Griggs technique were included in the study. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of local Ethics Committee (Permission granted 06.06.2018, Decision No.

2018.06.08). The procedure was applied to patients who had no hemostatic disorder (platelet count of >50.000 mm³, activated partial thromboplastin and prothrombin time values less than 1.5 times the control value), with normal tracheal and neck structures (no goiter, past neck surgery, or soft tissue infection in the neck). Patients who did not meet these criteria and children (<16 years) were excluded.

Patient data were accessed via a simultaneous scan of the hospital database and the intensive care unit records. The patients' age, gender, body mass index (BMI), admittance diagnosis, day of PDT (the day of intubation), weaning rates, early complications, days in intensive care, mortality rates and discharge status were recorded. Additionally, the patients' blood hemoglobin, leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet, eosinophil, basophil values, neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratios (PLR) 1 day prior to and 1 day following the PDT procedure were assessed.

The Patients were Grouped as Follows

- The SURVIVOR group (those who underwent PDT and were discharged from the hospital after treatment, n=20)
- The NON-SURVIVOR group (patients who underwent PDT but died at the hospital after treatment, n=67)

Surgical Procedure

PDT was performed on the patients using the Griggs technique. In addition to the standard monitorization of the patients, who were under orotracheal intubation and supported with a mechanical ventilator, invasive arterial pressure monitoring was performed, together with the administration of 2 mg/kg propofol (Propofol 1%, Fresenius), intravenous (IV), 1 µg/kg fentanyl (Fentanyl, Abbott) (IV) and 0.5 mg/kg rocuronium bromide (Esmeron, Organon) (IV). During the procedure, pressure or volume-controlled ventilation was applied and FiO₂ was raised to 100%. After sedation and muscle relaxation, the patient's head was extended while in the supine position with cushions beneath the shoulders. After the donning of a sterile gown and gloves, the region was wiped with an antiseptic solution and covered with a surgical drape with a hole. A bedside assistant standing at the head of the patient pulled down the cuff of the endotracheal tube and the cuff was inflated such that it would remain immediately below the vocal cords. Then, using a 14G-tipped intravenous cannula after drawing in 4 ml normal saline, aspiration was performed through the first and second or second and third tracheal cartilage, and entry was made into the tracheal lumen. When the air was aspirated into the injector, the needle was separated from the injector, a guidewire was passed through into the tracheal lumen, and the cannula was drawn back. Local anesthesia in the amount of 4 ml

containing 2% Prilocaine (Citanest, AstraZeneca) was administered bilaterally into 1 cm around the wire. An 8-10 mm transverse incision was made with a scalpel. The expansion was achieved with an 8F dilator. The skin and trachea were stretched with forceps and a tracheostomy cannula (Percutaneous tracheostomy kit, Portex) of an inner diameter of 7 or 8 mm. was inserted through the guidewire. The cuff of the tracheostomy cannula was inflated to listen to respiratory sounds and after verifying that the cannula had been properly inserted, the endotracheal tube was removed. The area surrounding the tracheostomy tube was cleaned and then a sterile sponge was wrapped around it, the tracheostomy tube being fixed to the neck with a tie. X-rays of the lung were taken following the procedure. Complications occurring during and after the procedure (minor bleeding, surgical bleeding, subcutaneous emphysema, pneumothorax, wound infection and mortality) were recorded. Bleeding from the sponges wrapped around the stoma that did not stop in a short time and/or blood oozing from the tracheostomy tube with aspiration was considered minor bleeding. Bleeding from the stoma and/or trachea with aspiration despite the pressure dressing was defined as surgical bleeding.

Biochemical Analysis

The venous blood samples taken from the patients were analyzed and the study results were obtained from this analysis. A hematology analyzer (Mindray BC-6800, Shenzhen, China) was used to obtain counts for blood hemoglobin levels (reference range: 10-18 g/dL), leukocytes (reference range: 4400-11,300/uL), neutrophils (reference range: 1100-9600/uL), lymphocytes (reference range: 500-6000/uL), monocytes (reference range: 100-1400/uL), eosinophils (reference range 0-1000/uL), basophils (reference range: 0-300/uL) and platelets (reference range: 150,000-500,000/uL).

Statistical Analysis

A power analysis package program (Gpower 3.1) was used for the study results and it was determined that the number of patients taken into the study constituted a suitable sample size. The Mann-Whitney U test was employed to compare the groups in terms of nonparametric data ($p < 0.05$). The differences between the groups in terms of parametric data were explored with the Independent Samples t test ($p < 0.05$). The Wilcoxon Signed Ranks test was used to determine the differences between the patients' blood count values before and after PDT ($p < 0.05$). Spearman's rho Correlation test was used to identify the correlations between parameters ($p < 0.05$). The ROC-Curve test was employed to determine the independent variables that could predict patients' early-stage prognosis, which would help in the decision on what type of treatment method would be used (surgical/conservative treatment) ($p < 0.05$).

RESULTS

A total of 87 patients were included in the study. Of these patients, 53 (60.9% were men and 34 (39.1%) were women; their mean age was 66.27 ± 18.68 years. The patients' mean BMI was 27.51 ± 4.10 . The mean duration of the patients' intubation prior to PDT was 12.27 ± 8.39 days. It was noted that 67 (77.0%) of the patients died at the hospital during treatment and 20 (23.0%) were discharged following treatment. Complications developed in a total of 6 (6.9%) during the PDT procedure in 2 patients in the form of minor bleeding, desaturation occurred in 2 patients, 1 patient developed subcutaneous emphysema, and 1 patient suffered esophageal perforation. A correlation could not be found between PDT and mortality (**Table 1**).

Table 1. General characteristics of all the patients

Variable	Mean \pm SD/Median (min-max)/N (%)	
AGE	69 (11-92)	
WEIGHT	78 (50.00-96.00)	
HEIGHT	168.50 \pm 8.86	
BMI	27.51 \pm 4.10	
GENDER	Male	53 (60.9%)
	Female	34 (39.1%)
COMPLICATION	None	81 (93.1%)
	Minor bleeding	2 (2.3%)
	Desaturation	2 (2.3%)
	Subcutaneous emphysema	1 (1.1%)
	Esophageal perforation	1 (1.1%)
OUTCOME	Discharge	20 (23.0%)
	Death	67 (77.0%)

In the comparison of the NONSURVIVOR and SURVIVOR groups, no differences were observed in terms of age, diagnosis, gender, weight, height, BMI, day of PDT, or complications. On the other hand, significant statistical differences were found between the two groups in terms of days in intensive care ($Z = -2.751$, $p = 0.006$), preoperative neutrophil count ($Z = -2.048$, $p = 0.041$) and postoperative NLR ($Z = -2.048$, $p = 0.041$). It was seen that in the NONSURVIVOR group, patients had been in the hospital for a longer period and their NLR values after the procedure were higher. It was however observed that there were no differences between the groups in terms of the other laboratory parameters (**Table 2**).

When the blood values of the patients in the SURVIVOR group before and after PDT were compared, it was noted that there were no statistical differences between the measured parameters (**Table 3**).

Table 2. Results of intergroup comparisons Mann Whitney U test, Independent Samples t test, $p < 0.05$. (PDT: percutaneous dilatational tracheostomy)

Variable	SURVIVORS (N=20) Mean±SD/Median (min-max)	NON-SURVIVORS (N=67) Mean±SD/Median (min-max)	t / Z	p	
Age (years)	61.50 (11.00-90.00)	70.00 (18.00-92.00)	-1.484	0.138	
Diagnosis	3.00 (1.00-14.00)	5.00 (1.00-17.00)	0.744	0.744	
Weight (kg)	77.00 (53.00-96.00)	78.00 (50.00-95.00)	-0.247	0.805	
Height (cm)	171.65±10.13	167.56±8.30	-1.832*	0.071	
Body Mass Index	26.35±3.38	27.85±4.25	-1.449*	0.151	
Duration of stay in hospital (days)	31.00 (9.00-84.00)	28.00 (5.00-59.00)	-2.751	0.006	
Time PDT performed (day)	16.50 (1.00-36.00)	9.00 (1.00-31.00)	-1.571	0.116	
Preoperative	Leukocyte count (uL)	10745 (5520-24700)	11440 (4700-30090)	-0.878	0.380
	Hemoglobin level (g/dL)	10.30 (8.40-17.20)	10.60 (7.80-15.10)	-0.600	0.548
	Platelet count (uL)	209500 (97000-474000)	180000 (63000-586000)	-1.054	0.922
	Neutrophil count (uL)	9085 (3360-20300)	9350 (1100-28000)	-2.048	0.041
	Lymphocyte count (uL)	1250 (280-3020)	1020 (210-8100)	-1.165	0.244
	MPV	10.05 (8-13)	10.70 (8-15)	-1.484	0.138
	Neutrophil to lymphocyte ratio	7.08 (1.85-28.85)	8.89 (1.83-101.88)	-1.710	0.087
	Platelet to lymphocyte ratio	208.01 (57.74-419.35)	175.51 (17.28-1247.50)	-0.328	0.743
Postoperative	Leukocyte count (uL)	11600 (5640-28100)	12590 (4400-47000)	-0.893	0.372
	Hemoglobin level (g/dL)	10.00 (7.00-16.70)	10.20 (7.40-15.80)	-0.050	0.960
	Platelet count (uL)	218000 (65000-441000)	190000 (21000-554000)	-1.105	0.269
	Neutrophil count (uL)	9670 (4340-25100)	10400 (2970-43000)	-1.029	0.303
	Lymphocyte count (uL)	1490 (540-2820)	1160 (380-3600)	-1.807	0.071
	MPV	10 (9-13)	10.50 (8-14)	-1.438	0.150
	Neutrophil to lymphocyte ratio	7.84 (2.01-26.48)	8.60 (0.48-77.42)	-2.048	0.041
	Platelet to lymphocyte ratio	177.55 (51.59-309.00)	165.30 (10.67-679.00)	-0.061	0.952

(*) t value

Table 3. Comparison of blood count parameter results before and after PDT, obtained from patients who were discharged. Wilcoxon Signed Ranks test, $p < 0.05$.

Variable	SURVIVORS (N=20)		Z	p
	Preoperative Median (min-max)	Postoperative Median (min-max)		
Leukocyte count (uL)	10740 (5520-24700)	11600 (5640-28100)	-0.933	0.351
Hemoglobin level (g/dL)	10.30 (8.40-17.20)	10.00 (7.00-16.70)	-0.654	0.513
Platelet count (uL)	205000 (97000-474000)	218000 (65000-441000)	-0.709	0.478
Neutrophil count (uL)	9080 (3360-20300)	9880 (4340-25100)	-0.560	0.575
Lymphocyte count (uL)	1250 (280-2300)	1480 (540-2820)	-1.232	0.218
MPV	10.05 (8.30-13.00)	10.27 (8.60-13.10)	-0.411	0.681
Neutrophil to lymphocyte ratio	7.08 (1.85-28.85)	7.84 (2.01-26.48)	-0.896	0.370
Platelet to lymphocyte ratio	208.01 (57.74-419.35)	177.21 (51.59-309.00)	-0.859	0.391

Differences were seen in the pre- and postoperative blood parameters of the patients in the NONSURVIVOR group in terms of lymphocyte count ($Z = -3.859$, $p < 0.001$), MPV ($Z = -3.098$, $p = 0.002$) and PLR ($Z = -3.623$, $p < 0.001$) values. In this group, it was observed that the patients' lymphocyte count had risen postoperatively but that MPV and PLO values had fallen (**Table 4**).

The results of the correlation analysis of the data belonging to all of the patients revealed a positive correlation between the prognosis and the neutrophil count ($r = 0.221$, $p = 0.040$) and between the prognosis and post-PDT NLR ($r = 0.221$, $p = 0.040$), but a negative correlation between

the prognosis and the time in intensive care ($r = -0.300$, $p = 0.005$). Thus it was considered that prior to PDT, a high neutrophil count or a high NLR could point to a possible high risk of mortality. Furthermore, it was hypothesized that the mortality rate could decrease in cases where the patient's stay in the hospital was prolonged,

ROC curve analysis showed that only the post-PDT NLR value, indicating 68.7% sensitivity and 60.0% specificity over the 6.91 cut-off point, could be a specific and sensitive biomedical marker and predictor of a prognosis that would end in mortality (**Table 5, Figure 1**).

Table 4. Comparison of blood count parameter results before and after PDT, obtained from patients who died. Wilcoxon Signed Ranks test, p<0.05

NON-SURVIVORS (N=67)				
Variable	Preoperative Median (min-max)	Postoperative Median (min-max)	Z	p
Leukocyte count (uL)	11440 (4700-30090)	12590 (4400-47000)	-1.652	0.098
Hemoglobin level (g/dL)	10.60 (7.80-15.10)	10.20 (7.40-15.80)	-1.798	0.072
Platelet count (uL)	180000 (63000-586000)	190000 (21000-554000)	-0.127	0.899
Neutrophil count (uL)	9350 (1100-28000)	10400 (2970-43000)	-1.993	0.046
Lymphocyte count (uL)	1020 (210-8100)	1160 (380-3600)	-2.856	0.004
MPV	10.70 (8-15)	10.50 (8-14)	-3.175	0.001
Neutrophil to lymphocyte ratio	8.89 (1.83-101.88)	8.60 (0.48-77.42)	-1.137	0.256
Platelet to lymphocyte ratio	175.51 (17.28-1247.50)	165.30 (10.67-679.00)	-3.623	<0.001

Table 5. Sensitivity and specificity analysis for neutrophil-lymphocyte ratios of patients after PDT, in terms of predicting mortality ROC-Curve test, p<0.05

Variable	Area	p	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
Postoperative neutrophil-lymphocyte ratio	0.651	0.041	6.91	68.7%	60.0%

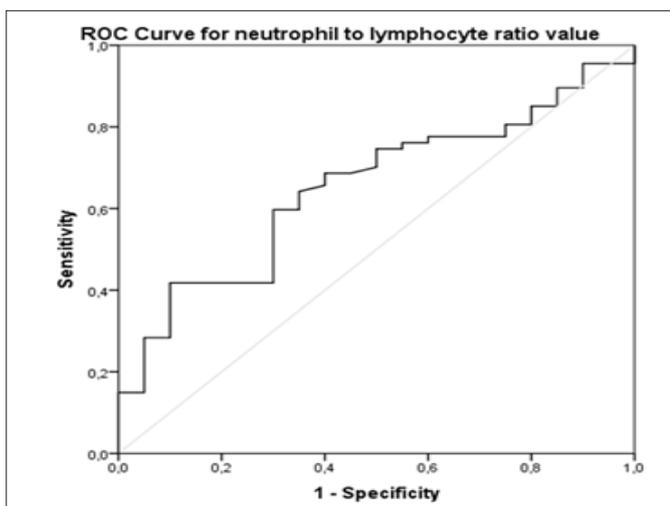


Figure 1. Sensitivity and specificity graph for neutrophil-lymphocyte ratios of patients after PDT, in terms of predicting mortality

DISCUSSION

The PDT procedure implemented during a patient’s treatment under intensive care facilitates weaning from a mechanical ventilator thanks to decreased pulmonary dead spaces, secretions and airway resistance, thus significantly reducing the risk of developing a hospital infection (5,8-10). At the same time, the capability of performing the procedure at bedside eliminates the need to transfer unstable and critical patients from the intensive care unit to the operating room (5,9,11,12). Moreover, it is known that PDT can produce serious, even life-threatening complications. Because of this, studies have been conducted about the use of various different PDT procedures in an effort to reduce risks

(6). In a study by Kornblith et al. (13), the authors reported that PDT was performed 8.9±0.2 days after the patient’s presentation and that in addition, patients were connected to a ventilator for 9.7±0.4 days, that total time of ventilation was 21±0.6 days, time in the ICU being 29±0.6 days, time hospitalized, 35±0.8 days, and that the PDT-related complication rate was around 1.4%. The researchers reported further that the general mortality rate of the patients was 12% but that PDT-related mortality did not occur (13). Additionally, Karimpour et al. (6) revealed in their study that while the average duration of intubation of patients prior to PTD was 12 days, the success rate of weaning their patients from the ventilator in the first two weeks after the tracheostomy was 66.5%. The authors recorded a 16.7% rate of general perioperative and early complications, pointing out that most of these complications were minor and rapid recovery was achieved. On the other hand, 22.8% of patients died due to illness-related complications, with one patient expiring during the procedure (6). The literature refers generally to minor PDT-related complications, also indicating that sometimes 2%-20% of patients experience life-threatening complications such a major hemorrhage, hypoxia, accidental puncture of the ETT cuff (1.6%-6.6%), tracheal extubation (1.1%-3.3%), or airway obstruction (5,7). It has also been reported that subcutaneous emphysema and pneumothorax can develop in some patients (6,8,14). On the other hand, some studies have shown that complications are significantly reduced when PDT is performed by expert clinicians (15).

In our study, the number of pre-PDT intubation days was 12.27±8.39, which is consistent with the literature. Although there was 1 case (1.1%) of subcutaneous emphysema in our study and 1 case (1.1%) of esophageal perforation, there was no incident of pneumothorax. In 77% of the patients, death occurred as a result of existing illness and only 6 (6.9%) suffered minor complications. No incident of death was seen due to major complications or as a result of the procedure.

Previous studies demonstrated that neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratios (PLR) could be useful parameters for predicting prognosis and mortality in various diseases (16-18). Our aim in the study was to contribute to the literature by setting forth the relationship between mortality rates and the biochemical laboratory values we included in our investigation and to explore possible parameters that could be predictive of patient mortality. Toward this objective, when we compared the blood count results obtained from the patients before and after the PDT procedure, we found that the preoperative neutrophil and postoperative NLR results of patients who died at the hospital were significantly higher than those of patients who had been discharged from the hospital. Furthermore, when the parameters of the non-survivors measured before and after PDT were compared, it was observed that there had been a rise in neutrophil and lymphocyte counts and a decrease in MPV. It was seen that there was no significant change in the blood parameters of the discharged patients. On the other hand, in the correlation analysis, a positive correlation was observed between the patients' prognosis and their neutrophil count prior to PDT and between the prognosis and the NLR obtained after the PDT procedure. It was considered that in cases where the neutrophil count was high prior to the procedure or where the NLR had increased after the procedure, the mortality rate was likely to rise in these patients. The ROC-Curve analysis performed to explore this consideration indicated that when the NLR obtained post-PDT was higher than 6.91, predictivity for a prognosis that would end in mortality could be made at 68.7% sensitivity and 60.0% specificity. As a result, it was proposed that NLR values obtained following the PDT procedure could be a specific and sensitive prognostic biomarker in predicting patient mortality. It was argued in our study that the statistically significant rise in the neutrophil and lymphocyte counts of the patients on the day following the day of the procedure could have been a secondary effect of the PDT. However, it was noted that the NLR values of these patients had not changed after the procedure and that on the contrary, their PLR values had fallen. It was considered that this fall could be a result of the increase in the lymphocyte count and the unchanged platelet count. On the other hand, although the postoperative NLR had not changed, the correlation analysis pointed to a positive correlation between the patient's prognosis and their NLR values. The ROC-Curve test then performed showed that if NLR was greater than 6.31, the possibility and risk of death could increase for these patients. It was thought therefore that a fatal prognosis could stem from the increase in

the neutrophil count or an increase in the lymphocyte count or from both and that the cause of the mortality risk for these patients was secondary to developing inflammatory reactions. Indeed, it was seen that 1 day after the procedure, the results of the blood tests showed that a procedure-related cellular inflammatory response had developed. It was however considered that this response would be more pronounced in patients who were given a fatal prognosis. In light of these findings, it was argued that a high postoperative neutrophil and/or a low lymphocyte count could be predictive of an increase in NLR and in this case, this would indicate a high risk of mortality for these patients. In addition to these hypotheses, it was further observed that the hospital stays of the patients who died at the hospital were statistically and significantly shorter than the patients who had been discharged. It was considered that the inflammatory response developing after the procedure may have acted as a factor in this and could have had an adverse effect on the patient's treatment process. In fact, it had been discovered that the preoperative neutrophil counts of the patients in the mortality group had been high. This suggested that the PDT procedure performed had an additional inflammatory effect on the existing inflammation, one to which the patients in this condition had difficulty responding to, all of this having a secondary influence in shortening their lives.

Limitations

There are various limitations to be noted in this study. The first is that although the blood counts of the patients were examined, no serum biochemical laboratory parameters were included in the study. Secondly, the patient population consisted of patients suffering from different illnesses and the impact of these diseases on mortality was not examined. However, patients are stable in terms of additional diseases immediately before and after the tracheostomy procedure. Thirdly, the blood oxygenation rates of the patients for the patients before, during and after the procedure were not taken into account. On the other hand, despite all these limitations, it can be said that the results obtained from the research are interesting and original and for this reason, the study is a pioneering work that will likely form the foundation for more advanced research on the subject.

CONCLUSION

The result of this pilot study was the emergence of an argument to be made for the fact that postoperative NLR levels of patients undergoing percutaneous tracheostomy may be used as a prognostic biomarker in predicting the risk of mortality.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Kırıkkale University Clinical Researchs Ethics Committee (Permission granted 06.06.2018 Decision No. 206.06.08).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

- Singh J, Sing RF. Performance, long term management, and coding for percutaneous dilatational tracheostomy. *Chest* 2018.
- Al-Ansari MA, Hijazi MH. Clinical review: percutaneous dilatational tracheostomy. *Crit Care* 2006; 10: 202.
- Lerner AD, Yarmus L. Percutaneous dilatational tracheostomy. *Clinics Chest Med* 2018; 39: 211-22.
- Mehta C, Mehta Y. Percutaneous tracheostomy. *Ann Card Anaesth.* 2017; 20: 19-25.
- Batuwitage B, Webber S, Glossop A. Percutaneous tracheostomy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2014; 14: 268-72.
- Karimpour HA, Mohammadi S. Percutaneous dilatational tracheostomy via Griggs technique. *Archives Iran Med* 2017; 20: 49.
- Ambesh S, Sinha P, Tripathi M, Matreja P. Laryngeal mask airway vs endotracheal tube to facilitate bedside percutaneous tracheostomy in critically ill patients: a prospective comparative study. *J Postgraduate Med* 2002; 48: 11.
- Şahiner İT, Şahiner Y. Bedside percutaneous dilatational tracheostomy by Griggs technique: A single-center experience. *Medical science monitor: Int Medical J Experiment Clin Res* 2017; 23: 4684.
- Klotz R, Probst P, Deininger M, et al. Percutaneous versus surgical strategy for tracheostomy: a systematic review and meta-analysis of perioperative and postoperative complications. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 137-49.
- Delaney A, Bagshaw SM, Nalos M. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2006; 10: R55.
- Bowen CP, Whitney LR, Truitt JD, et al. Comparison of safety and cost of percutaneous versus surgical tracheostomy. *Am Surg* 2001; 67: 54-60.
- McHenry CR, Raeburn CD, Lange RL, Priebe PP. Percutaneous tracheostomy: a cost-effective alternative to standard open tracheostomy. *Am Surg* 1997; 63: 646-51.
- Kornblith LZ, Burlew CC, Moore EE, et al. One thousand bedside percutaneous tracheostomies in the surgical intensive care unit: time to change the gold standard. *J Am College Surgeons* 2011; 212: 163-70.
- Goldenberg D, Golz A, Huri A, et al. Percutaneous dilation tracheotomy versus surgical tracheotomy: our experience. *Otolaryngology-Head Neck Surg* 2003; 128: 358-63.
- Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, et al. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilatational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 1689-94.
- Taşkaldıran I, Omma T, Önder ÇE, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, monocyte to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio in different etiological causes of thyrotoxicosis. *Turk J Med Sci* 2019; 49: 1687-92. doi: 10.3906/sag-1901-116.
- Ma L, Zeng A, Chen B, Chen Y, Zhou R. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2019; 76: 105949. doi: 10.1016/j.intimp.
- Tekin YK. Are neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios associated with mortality in pediatric trauma patients? a retrospective study. *Rambam Maimonides Med J* 2019; 10: 4.

The effect of classical Turkish and Western music on university students' exam stress level, blood pressure and pulse rate: a randomized controlled trial

Klasik Türk ve Batı müziğinin üniversite öğrencilerinin sınav stres düzeyi, kan basıncı ve nabız değerlerine etkisi: randomize kontrollü bir çalışma

Nilay Bektaş Akpınar¹, Merve Aşkın Ceran², Birol Özkalp³

¹Medipol University, Vocational School of Health Services, First And Emergency Aid Program, Ankara, Turkey

²KTO Karatay University School of Health Sciences, Nursing Department, Konya, Turkey

³KTO Karatay University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Konya, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Bektaş Akpınar N, Ceran MA, Özkalp B. The effect of classical Turkish and Western music on university students' exam stress level, blood pressure and pulse rate: a randomized controlled trial. J Health Sci Med 2020; 3(3): 216-220.

ABSTRACT

Introduction: Exam stress may cause anxiety, worry, emotion and condition changes in university students. Students use various methods to cope with exam stress. Music is a method used to cope with anxiety that reduces the stress level of individuals by creating a deep relaxation and providing a therapeutic environment. This research was carried out in a randomized controlled pre-test and post-test to examine the effect of regular Classical Turkish and Western music on university students' exam stress level, blood pressure and pulse findings.

Material and Method: The sample of the study consisted of 88 students (40 experiments, 48 controls) studying in different departments at this University between November 2017 and February 2018. Data were collected by exam anxiety scale and personal information form. The experiment group was played 25 minutes 4 days a week total 6 weeks and Classic Western and Classical Turkish music just before the exam. Examination anxiety scale was re-applied to the experimental and control groups just before the examination, and the vital sign findings of the students were examined.

Findings: The mean score of the experimental group was 41.40±9.40 and the posttest mean score was 23.20±4.16 and there was a statistically significant difference (p<0.01). In addition, diastolic, systolic blood pressure and pulse rate of the students in the group who listen to music were lower than those who did not listen to music.

Conclusion: It has been determined that regular music performance is an effective method in reducing the stress levels and anxiety levels of the students.

Keywords: Blood pressure, exam stress, music listening, nursing, pulse rate

ÖZ

Giriş: Sınav stresi üniversite öğrencilerinde kaygı, endişe, duygu durum değişikliklerine neden olabilmektedir. Öğrenciler sınav stresi ile baş edebilmek için çeşitli yöntemler kullanmaktadır. Müzik ise bireylerde derin düzeyde relaksasyon oluşturup, terapötik ortam sağlayarak bireylerin stres düzeylerini azaltan kaygı ile baş etmede kullanılan bir yöntemdir. Bu araştırma düzenli Klasik Türk ve Batı müziği dinletilmesinin üniversite öğrencilerinin sınav stres düzeyi, kan basıncı ve nabız bulgularına etkisini incelemek amacıyla ön test-son test randomize kontrollü olarak yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın örneklemini Aralık 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında Üniversitede farklı bölümlerde okuyan toplamda 88 öğrenci (40 deney, 48 kontrol) oluşturmuştur. Veriler 'sınav kaygı ölçeği' ve 'kişisel bilgi formu' ile toplanmıştır. Deney grubuna 6 hafta boyunca haftada 4 gün -25 dakika ve sınavdan hemen önce Klasik Batı ve Klasik Türk Müziği dinletilmiştir. Deney ve kontrol grubuna sınavdan hemen önce sınav kaygı ölçeği tekrar uygulanmış, öğrencilerin kan basıncı ve nabız bulgularına bakılmıştır.

Bulgular: Deney grubunun sınav kaygı ölçeği ön test ortalama puanı 41.40±9.40 ve son test ortalama puanı 23.20±4.16 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,01). Ayrıca müzik dinleyen grupta yer alan öğrencilerin diastolik, sistolik kan basıncı ve nabız değerleri müzik dinlemeyen gruba göre daha düşük tespit edilmiştir.

Sonuç: Düzenli müzik dinletisinin öğrencilerin sınav stres düzeylerini ve anksiyetelerini azaltmada etkili bir yöntem olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kan basıncı, sınav stresi, müzik dinletisi, hemşirelik

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Nilay Bektaş Akpınar, Ankara Medipol Üniversitesi, Anafartalar Mh. Talatpaşa Blv, Biga 2 Sk, No: 2, Altındağ, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: nilaybektas88@gmail.com

Received / Geliş: 29.01.2020 **Accepted / Kabul:** 27.02.2020



INTRODUCTION

Music has been used in various health care applications from past to present. Music therapy uses music and music activities to meet the physical, psychological, social and mental needs of individuals (1,2).

According to the National Association for Music and Therapy (NAMT), music is used for the correction, care and improvement of mental and physical health. (3).

Treatment with music has been used as a treatment option in many areas of medicine in recent years. Music therapists in the USA and Europe are trained, music treatment is used in special subjects such as Alzheimer's disease, personality disorders, reducing the symptoms related to chemotherapy in oncology patients and improving the quality of life of people with disabilities. The Traditional and Complementary Medicine in the Ministry of Health in Turkey has replaced Music Therapy Applications applications (4). Music(musical) therapy is a non-invasive relaxation technique that is also included in nursing practice and is considered and applied as a therapy method (3,4).

Music is capable of creating deep relaxation. It has physiological and psychological effects in individuals. Physiological effects, psychophysiological stress, pain, anxiety, and reduce the isolation creates a behavior change. The music reduces the effect of the body's neuro-endocrine response to stress, and by activating the parasympathetic nervous system, it can help to restore physiological life signs and cardiac arrhythmias, such as blood pressure, pulse and respiration, by decreasing the secretions of catecholamine. The psychological effects of music (musical) therapy are to increase the spiritual conditions of a person, to eliminate fear and anxiety and thus to reduce anxiety (5-7).

Marshall and Tomcala (8) (1981) examined the effects of different music genres on stress and found that the levels of stress of the subjects were different, and that all music types had the same psychotherapeutic effect. This another study found that the rate of heart rate, blood pressure and respiratory rate of the patients listening to music were significantly lower than the other group of patients who were not listening to music (9).

Listening to music can increase the emotions, motivations and self-expression of young people. (10-12). In a study, it was determined that anxiety, depression and stress levels of the students were decreased and self-efficacy perceptions increased after music (musical) treatment applied to university students (12). In our study determined that students' concentration and positive emotions increased and pain, sadness feelings decreased by using jazz for therapy to reduce the problems experienced by students who were new to university (13).

The aim of this study was to investigate the effects of classical Turkish and Western music on the level of examination stress and basic life findings of university students.

MATERIAL AND METHOD

This study was conducted as a randomized controlled pre-test. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of KTO Karatay University Medical Faculty Non-pharmaceutical and Medical Device Research Ethics Committee (Permission granted: 26.12.2017, Decision no: 8/003). The aim of the study and method was explained to the students who meet the criteria for inclusion in the study, their consent was taken to participate in the research by emphasizing that participation in the research was based on volunteering.

The sample of the study was assigned to random control and experimental groups of students who studied at different departments of KTO Karatay University (in order to prevent interaction between students) (n=40 experiments, 48 controls). The experimental group was initially 44 people, and 4 students were excluded from the study due to their inability to attend the music hours regularly.

The test and control groups were firstly administered the exam anxiety scale and personal information form. Music genre, listening period literature and music department were determined by interviewing with faculty members. As a result of the related literature, it has been determined that listening to music continuously is not effective in individuals but that the instrumental music played for 3-4 days a week and 15-30 minutes at a time is the most frequently applied music (14-17).

Blood pressure and pulse values of the experimental group were examined before the visa exams Classic Western and Classical Turkish music was played for 25 minutes in the experimental group, 4 days a week after the midterm exams in the room arranged with the appropriate sound system just before the exam. In order not to be disturbed by the students during the music hours, a note was hung over the door of the room and the hours were reserved by the university administration for the music performance.

Before the examination, the test anxiety scale was re-administered to the experimental and control groups, and the basic life findings (blood pressure and pulse) of the students were examined.

Data Collection

Data were collected via the “Personal Information Form”, “ Examination Anxiety Scale (EAS). Face to face interviews were used in a private room in the school and each session lasted for 20 minutes

Personal Information Form

The related literature is searched and questions such as age, gender, the department they study, their relationship with the teachers and the success of the exams are included (9-13).

Examination Anxiety Scale (EAS)

The Examination Anxiety Scale (SDQ) was prepared by Spielberg and a group of doctoral students at the University of South Florida between 1974-1979. The validity and reliability study of the scale in our country was determined by Öner (16) and the reliability coefficient was 0.89. The scale, which consists of 20 items, consists of Delusion (8 items) and Affectivity (12 items) subtests representing two different dimensions. The scale is a Likert-type scale with a score of 1-4 and the lowest score is 20 and the highest score is 80 (18).

Evaluation of Data

The data obtained in this study were analyzed with SPSS 17 package program. Whether the data showed normal distribution was determined using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Non-normally distributed variables were evaluated by Mann-Whitney U and Wilcoxon test. In summarizing categorical variables, the number and percentage values are given. Mean, standard deviation and median (min-max) values were used to summarize the examination stress scale data. Pearson correlation test was performed to determine whether there was a significant difference in the anxiety levels before and after the music (pre and post test) therapy. Statistical significance level was set to $p < 0.05$.

RESULT

The mean age of the individuals in the experimental group was 19.08, 52.3% were women, % of was nursing, 34.9% of were studied in the logistics department and 60% of them described the school success as good (Table 1).

The mean age of the individuals in the control group was 20.02, 52.1% were women, 15% were nurses and 17.5% were in energy management, 62.5% had good school success (Table 1). In terms of socio-demographic variables, education and control groups have similar characteristics ($p > 0.05$).

Table 1. Socio-demographic characteristics of the students in experimental and control groups (n= 88)

Socio-demographic characteristics	Control group (48)		Experimental group (40)		Total (88)	
	Number	percentage	Number	percentage	Number	percentage
Age						
18-21	44	91.6	38	95	82	93.1
22-25	4	80.3	2	5	6	6.9
Gender						
Female	25	52.1	21	51	46	52.3
Male	23	47.9	19	49	42	47.8
Program						
Nursing	12	34.9	6	15	18	20.5
Child devolepment	12	34.9	6	15	18	20.5
Dialysis	12	34.9	7	17.5	19	21.6
Energy management	12	34.9	7	17.5	19	21.6
International trade and logistics	12	34.9	7	17.5	19	21.6
Islamic economics and finans	12	34.9	7	17.5	19	21.6
Success status						
Successful	30	62.5	24	60	54	61.4
Intermediat	14	29.2	12	30	26	29.5
Unseccessful	4	8.3	4	10	8	9.1

In our study, pulse and blood pressure values of the experimental group were examined before the visa test. Pulse rate of the experimental group was measured as 82.38 ± 10.50 , systolic blood pressure was measured as 130.55 ± 17.00 and diastolic blood pressure was measured as 75.16 ± 13.80 . These values were re-examined before the final exams of the experimental group; the pulse was found to be 78.50 ± 8.11 , systolic blood pressure was 115.20 ± 19.3 , diastolic blood pressure was 72.58 ± 12.19 , and a statistically significant difference was found in the values ($p < 0.001$) (Table 2).

Table 2. Comparison of vital signs between the experimental and control groups before and after (n=88)

		Before mean±SD	After mean±SD	P
Experimental group (n=40)	Pulse	82.38±10.50	78.50±8.11	p=0.004
	Systolic pressure	130.55±17.00	115.20±19.3	p<.001
	Diastolic pressure	75.16±13.80	72.58±12.19	p<.001
Control group (n=48)	Pulse	85.60±14.85	85.70±15.54	p=0.90
	Systolic pressure	140.02±13.77	140.25±15.95	p=0.285
	Diastolic pressure	73.72±7.64	72.99±9.87	p=0.226

In our study, the control group's pulse rate was measured as 85.60 ± 14.85 , systolic blood pressure was 140.02 ± 13.77 , and diastolic blood pressure was 73.72 ± 7.64 . These values were re-examined before the final exams of the control group; pulse rate was found to be 85.70 ± 15.54 , systolic blood pressure was 140.25 ± 15.95 , and diastolic blood pressure was 72.99 ± 9.87 , and no statistically significant difference was found ($p > 0.05$) (Table 2).

Pre-test mean score of the exam anxiety scale of the experimental group was 41.40 ± 9.40 and the last test mean score was 23.20 ± 4.16 and a statistically significant difference was found ($p < 0.01$). There was a statistically significant positive correlation between the exam anxiety scale pre-test and post-test scores of the experimental group ($r = 0.938$, $p < 0.05$) (Table 3).

	Pre-exam anxiety scale mean \pm SD	Post-exam anxiety scale mean \pm SD	p
Experimental group (n=40)	41.40 \pm 9.40	23.20 \pm 4.16	p<.001
Control group (n=48)	56.10 \pm 13.25	55.23 \pm 12.94	p=0.165

The pre-test mean score of the exam anxiety scale of the control group was 56.10 ± 13.25 and the posttest mean score was 55.23 ± 12.94 . There was no statistically significant difference between the scores ($p > 0.05$) (Table 3).

DISCUSSION

In our study, it was determined that there was a significant decrease in exam anxiety scores of students listening to music ($p < 0.005$). Studies have shown that listening to music in parallel with our research findings is effective in reducing stress and anxiety levels of individuals (5,10,11,19-21). It has been determined that music (musical) therapy applied to students studying dentistry reduces students' stress levels (11). In another study, it was found that 10% of the students preferred to listen to music in order to reduce the stress of exams. 21. It was determined that the music played to the students for one hour and five days, decreases the depression and anxiety scores of the students (22).

In our country, test anxiety in university students is a situation starting from university entrance exams and continuing to be experienced during university education. During university education, students are experiencing tension due to being successful in the foreseeable exams especially in the future and this tension may turn into anxiety. Exam anxiety can be perceived as a threatening and frightening situation in students. Students with more anxiety experience more anxiety and their reactions in the form of affective reactions may be more intense (1,10,11).

Exam anxiety can cause symptoms such as attention deficit, thinking disability, palpitations, fatigue in individuals. Listening to music as a method of coping with exam stress may help to develop a healthy self, positive mood, and depressive symptoms. Music reduces anxiety and stress in individuals, helps individuals to relax and there is no side effect in the application (16-19,21,22) Immediately after being exposed to a short cognitive stress, it was stated that relaxing self-selected relaxing or listening to classical music reduces negative emotional states and physiological arousal (23).

It is also known that listening to regular music helps stimulate cognitive capacity, increase visual intelligence, increase concentration and facilitate learning (5,12,24,25). It was determined that nursing students listening to music once a week remember the appropriate rhythms for CPR (24).

In our study, there was a significant decrease in blood pressure and pulse values of students listening to music during and before the examination. Blood pressure and pulse values of the group who did not listen to music were higher. Regular music increases endorphin secretion, reduces anxiety, regulates heart rhythm, lowers blood pressure, relaxes muscles (5,14,16,17,19).

Gagner Tjellesen et al. (26) by determining that listening to music can stimulate alpha waves in the brain that cause relaxation, they found that music reduced pain, causing blood pressure and heart rate drop. It was found that the values of diastolic blood pressure of the group who listen to music in the first blood collection were lower (24). It was determined that patients who had pain due to cancer lost their pain due to music played for 30 minutes and it was determined that there was no need for analgesics (14). This another study found that patients in the experimental group had a decrease in diastolic and systolic blood pressures compared to the control group, but there was no difference between the experimental and control groups in terms of pulse, respiration and cortisol levels in the experimental group (16).

CONCLUSION

Regular Classical Turkish and Western music can be used to reduce stress in students. The above study results show that musical stimuli have the ability to produce positive effects when used correctly on humans. In addition, by decreasing the anxiety levels of the students, it decreased the systolic-diastolic tension and pulse rate and positively influenced the physiological response of the body to stress. In view of the results of this research, we recommend that students be applied to reduce their stress and anxiety and to increase their motivation.

Limitations of the Study

This research is limited to students studying in six departments only at this University and can only generalize the results to these students. For further studies, it can be carried out at many universities in different cities at the same time. In addition, the choice of music was not left to the students and the music was decided upon by the faculty members who had a certificate of therapy. Even if the students chose the music types of their choice, the result could be different.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of KTO Karatay University Medical Faculty Non-pharmaceutical and Medical Device Research Ethics Committee (Permission granted: 26.12.2017, Decision no: 8/003).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

- Murrock CJ, Higgins PA. The theory of music, mood and movement to improve health outcomes. *J Adv Nurs* 2009; 65: 2249-57.
- McKinney CH, Tims FC, Kumar AM, Kumar M. The effect of selected classical music and spontaneous imagery on plasma beta-endorphin. *J Behav Med* 1997; 20: 85-99.
- American Music Therapy Association. What is music therapy https://www.musictherapy.org/research/guidance_for_music_listening_programs/ Accessed May 19, 2018.
- T.C SAĞLIK Bakanlığı. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği. <http://getatportal.saglik.gov.tr/TR,8461/geleneksel-ve-tamamlayici-tip-uygulamalari-yonetmeliği.html>. Accessed may 23, 2018.
- Landis-Shack N, Heinz AJ, Bonn-Miller MO. Music therapy for posttraumatic stress in adults: a theoretical review. *Psychomusicology* 2017; 27: 334-42.
- Chanda ML, Levitin DJ. The neurochemistry of music. *Trends Cogn Sci* 2013; 17: 179- 93.
- McKinney CH, Tims FC, Kumar AM, Kumar M. The effect of selected classical music and spontaneous imagery on plasma beta-endorphin. *J Behav Med* 1997; 20: 85- 99.
- Marshall OW, Tomcala, M. Effects of different genres of music on stress levels. East Texas State University, 1981.
- Miluk-Kolasa B, Matejek M, Stupnicki R. The effects of music listening on changes in selected physiological parameters in adult presurgical patients. *J Music Ther* 1996; 33: 208-18.
- Ghasemi M, Lotfollahzadeh H, Kermani-Ranjbar T, Kharazifard MJ. Effect of music practice on anxiety and depression of Iranian dental students. *J Dent (Tehran)* 2017; 14: 138-43.
- Wu SM. Effects of music therapy on anxiety, depression and self-esteem of undergraduates. *Psychologia* 2002; 45: 104-14.
- Azizinezhad M, Hashemi M, Darvishi S. Music as an education-related service to promote learning and skills acquisition. *Procedia - Social Behavioral Sci* 2013; 93: 142-5.
- Barber NL, Barber JL. Jazz For Success: Alternative music therapy to enhance student development in college. *J College Univ Student Housing* 2005; 33: 4-9.
- Huang S T, Good M, Zauszniewski JA. The effectiveness of music in relieving pain in cancer patients: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2010; 47: 1354-62.
- Kaya A. The effects of religion-based music therapy on emotional state, anxiety, perceived stress levels of university students. *Int J Religion & Philosophical Res* 2018; 1: 58-62.
- Özdemir Ü, Taşçı S, Yıldızhan E, Aslan S, Eser B. The effect of classical Turkish music on pain severity and anxiety levels in patients undergoing bone marrow aspiration and biopsy. *Pain Manag Nurs* 2019; 20: 82-7.
- Stanczyk MM. Music therapy in supportive cancer care. *Rep Pract Oncol Radiother* 2011; 8: 170-2.
- Öner N. Sınav Kaygısı Envanteri El Kitabı, Yüksek Öğrenimde Rehberliği Tanıtma ve Rehber Yetiştirme Vakfı, 1990 Yayın No:1, İstanbul.
- Liu YH, Lee CS, Yu CH, Chen CH. Effects of music listening on stress, anxiety, and sleep quality for sleep-disturbed pregnant women. *Women Health* 2016; 56: 296-311.
- Yokuş T. The relationship between the state-trait anxiety levels and the academic achievement of music teacher candidates. *Int Online J Primary Educ* 2013; 2: 25-31.
- Afzal H, Afzal S, Siddique SA, Naqvi SA. Measures used by medical students to reduce test anxiety. *J Pak Med Assoc* 2012; 62: 982-6.
- Çam O, Altınköprü H. The effect of music upon the emotional status and styles to cope with stress of university students. *Motif Akademi Halkbilimi Derg* 2013; 11: 262-72.
- Labbé E, Schmidt N, Babin J, Pharr M. Coping with stress: the effectiveness of different types of music. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2007; 32: 163-8.
- Tastan S, Ayhan H, Unver V, et al. The effects of music on the cardiac resuscitation education of nursing students. *Int Emerg Nurs* 2017; 31: 30-5.
- Ince S, Çevik K. The effect of music listening on the anxiety of nursing students during their first blood draw experience. *Nurse Educ Today* 2017; 52: 10-4.
- Gagner-Tjellesen D, Yurkovich EE, Gragert M. Use of music therapy and other ITNIs in acute care. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2001; 39: 26-37.

The relationship between blood groups and acute myeloid leukemia

Kan grupları ve akut myeloid lösemi arasındaki ilişki

 Derya Şahin¹,  Semih Başçı¹,  Ayşe Temizel Taşçı²,  Bahar Uncu Ulu¹,  Hikmetullah Batgı³,
 Nuran Ahu Baysal¹,  Dicle İskender¹,  Merih Kızıl Cakar¹,  Mehmet Sinan Dal¹,  Fevzi Altuntas^{1,4}

¹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Center, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

²Department of Internal Medicine, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

³Department of Hematology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴Department of Internal Medicine and Hematology, Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Şahin D, Başçı S, Temizel Taşçı A, et al. The relationship between blood groups and acute myeloid leukemia. J Health Sci Med 2020; 3(3): 221-224.

ABSTRACT

Aim: Acute myeloid leukemia is an aggressive disease caused by a heterogeneous clonal disorder of hematopoietic progenitor cells that normally lose their ability to respond to differentiation and proliferation regulators. The main purpose is to identify and prevent the causes of acute leukemia. Although the etiology of acute leukemia has been investigated for many years, the exact cause is still unknown. Both ABO and Rh blood group systems have been associated with a number of diseases. The aim of this study was to investigate the relationship between AML and blood group types.

Material and Method: Between February 2014 and February 2018 The blood types of 163 AML patients treated in Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital were analyzed retrospectively. Age, sex, and blood group data of healthy platelet donors were used as a control group.

Results: The most common blood type in both men and women was A Rh-positive, no statistically significant difference was found between the control group and AML patients in terms of ABO blood group distribution. Rh positivity rate was similar between the patient group and healthy control group.

Discussion: We found that there is no relation between AML and ABO and Rh blood groups. Although there are larger studies confirming the relationship between solid tumors and ABO blood groups, studies on hematologic malignancies are fewer.

Conclusion: A relationship between AML and ABO and Rh blood groups has not yet been clarified, more studies with more patients are needed.

Keywords: Blood group types, acute myeloid leukemia, leukemogenesis

ÖZ

Amaç: Akut miyeloid lösemi, normal olarak farklılaşma ve proliferasyon regülatörlerine cevap verme yeteneklerini kaybeden hematogen kök hücrelerin heterojen bir klonal bozukluğunun neden olduğu agresif bir hastalıktır. Ana amaç akut lösemisinin nedenlerini tanımlamak ve önlemektir. Akut lösemi etiyojisi uzun yıllardır araştırılsa da, kesin nedeni hala bilinmemektedir. Hem ABO hem de Rh kan grubu sistemleri bir takım hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı AML ve kan grubu tipleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2014 ve Şubat 2018 tarihleri arasında Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tedavi edilen 163 AML hastasının kan tipleri retrospektif olarak incelendi. Sağlıklı trombosit vericilerinin yaş, cinsiyet ve kan grubu verileri kontrol grubu olarak kullanıldı.

Bulgular: Hem erkeklerde hem de kadınlarda en yaygın kan grubu A Rh pozitif, kontrol grubu ile AML hastaları arasında ABO kan grubu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Rh pozitiflik oranı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında benzerdi.

Tartışma: AML ile ABO ve Rh kan grupları arasında bir ilişki bulunmadı. Solid organ tümörleri ile ABO kan grupları arasındaki ilişkiyi doğrulayan daha büyük çalışmalar olmasına rağmen, hematolojik kanserler üzerine çalışmalar daha azdır.

Sonuç: AML ile ABO ve Rh kan grupları arasında bir ilişki henüz açıklığa kavuşmamıştır, daha fazla hastayla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kan grubu tipleri, akut miyeloid lösemi, lökomojenez

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Derya Şahin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, 06200, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: dr.deryasahin@hotmail.com

Received / Geliş: 04.02.2020 **Accepted / Kabul:** 01.05.2020



INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive disease caused by a heterogeneous clonal disorder of hematopoietic progenitor cells that normally lose their ability to respond to differentiation and proliferation regulators (1). It is the most common type of acute leukemia in adults and its incidence is 5-8/100,000 (2,3). The main purpose is to identify and prevent the causes of acute leukemia. Gene mutations such as Wilms tumor 1 (WT1), FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3), or nucleophosmin (NPM) could be seen in AML patients (4). Although the etiology of acute leukemia has been investigated for many years, the exact cause is still unknown. Leukemogenesis is a multi-stage process that develops as a result of the sensitivity of a hematopoietic progenitor cell to the agent involved in the etiology. Different subtypes of acute leukemia may have different causal mechanisms, such as a separate molecular abnormality or mutation, and agent in the etiology. The pathogenesis of acute leukemia patients includes a complex chain of events that alter the proliferation and differentiation of hematopoietic precursor cells, chromosomal translocations, inversions, or point mutations (2,3).

Today, the number of serologically defined blood group antigens is more than 600. Most of the blood group antigens are glycoproteins and are generally identified according to their oligosaccharide or amino acid sequence. Antigens of the ABO blood group system are found on the extracellular surface of erythrocyte membranes and these antigens are defined as complex carbohydrate molecules. In addition to the ABO blood group system, the Rh blood group is present and consists of at least 45 independent antigens. Both ABO and Rh blood group systems have been associated with a number of diseases. In some studies, ABO blood group system has been shown to play a role in the development of cardiovascular, oncologic and other diseases (5). Blood group antigens are known to participate in cell recognition and cell adhesion. Therefore, they are likely to play a role in tumor formation, metastasis, and prognosis (6).

After the discovery of a relationship between gastric cancer and blood group-A in 1953, studies were conducted on the possible relationship between blood groups and certain diseases (7). In a prospective study of a cohort of middle-aged and elderly Chinese males by Huang et al. (8) the overall risk of cancer was lower for the blood group B and lower in the B and AB blood groups compared to the blood group A in gastrointestinal cancers, including gastric and colorectal cancer. In contrast, this study showed a higher risk of liver cancer for the blood group AB and a lower risk of bladder cancer for the blood group B. These findings suggest that in addition to red blood cells, ABO blood group antigens are also expressed

in epithelial cells of the gastrointestinal and urinary tract and the role of ABO blood groups in the development of epithelial cancers in the gastrointestinal and urinary tract.

For many years, the role of ABO blood group antigens in the development of cancer has been suspected. Since Aird et al. (7) first reported the relationship between peptic ulcer and gastric carcinoma and ABO blood groups, several studies have been conducted on this issue. Previous studies, mostly in Western populations, have found an increased risk of gastric cancer in individuals with blood group A of about 20% (8). All of these studies have demonstrated that the relationship between solid tumors and ABO blood group has been suspected to be the same in hematologic cancers, but there are fewer studies investigating the relationship between hematologic cancers and ABO blood groups. Iodis et al. (9) reported that there was a significant difference in the distribution of blood group O in Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. The aim of this study was to investigate the relationship between AML and blood groups.

MATERIAL AND METHOD

Between February 2014 and February 2018, the blood types of 163 AML patients treated in Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital were analyzed retrospectively. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Health Sciences University Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Health Practice and Research Center Clinical Research Ethics Committee (Permission granted: 06.11.2019, Decision no: 2019-11/446). The patients were diagnosed as AML by examination of morphological findings of bone marrow aspirates and leukemic cells by flow cytometry or immunohistochemical analysis. Age, sex, and blood group data of healthy platelet donors were used as a control group.

IBM SPSS Statistics (version 21) software was used for statistical analysis. Descriptive statistics were used to summarize the data. Categorical data were expressed as a ratio, and numerical data were expressed as median and mean \pm standard deviation. Categorical variables analyzed with Chi-Square test. P values of ≤ 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Of the 163 patients included in the study, 67 (41.1%) patients were women and 96 (58.9%) were men. The median age was 46 (range 15-86) in all AML patients, 49 (range 15-80) in women, and 43 (range 18-86) in men. The blood group distribution of AML patients is shown in **Table 1**. The blood group distribution of healthy donors is shown in **Table 2**.

Blood group	Female (n)	Male (n)	Total (n)
O RH (-)	3	1	4
O RH (+)	24	39	63
A RH (-)	3	4	7
A RH (+)	20	33	53
AB RH (-)	1	1	2
AB RH (+)	4	4	8
B RH (-)	1	1	2
B RH (+)	11	13	24
Total	67	96	163

Blood group	Female (n)	Male (n)	Total (n)
O RH (-)	5	5	10
O RH (+)	17	41	58
A RH (-)	5	2	7
A RH (+)	11	74	85
AB RH (-)	0	7	7
AB RH (+)	3	13	16
B RH (-)	0	3	3
B RH (+)	5	15	20
Total	46	160	206

AML patients and healthy controls were similar in terms of gender and age distribution. Although the most common blood type in both men and women was A Rh-positive, no statistically significant difference was found between the control group and AML patients in terms of ABO blood group distribution ($p:0.731$). When Rh characteristics were evaluated, The Rh positivity rate was similar between the patient group and the healthy control group ($p=0.376$).

DISCUSSION

For many years, the role of ABO blood group antigens in the development of cancer has been suspected. Since Aird et al. (7) first reported the relationship between peptic ulcer and gastric carcinoma and ABO blood types, numerous studies have been conducted on this issue. Blood group antigens are known to participate in cell recognition and cell adhesion due to their specific properties. Therefore, they are likely to play a role in

tumor formation, metastasis, and prognosis (6). All of these studies have demonstrated that the relationship between solid tumors and ABO blood group has been suspected to be the same in hematologic cancers, but there are fewer studies investigating the relationship between hematologic cancers and ABO blood groups. Several studies have reported conflicting results regarding the relationship between blood groups and acute leukemia (10,11).

Nagy et al. (12) showed an increase in the rate of blood group O in female patients with acute leukemia. Jackson et al. (13) reported a decrease in the rate of blood group O in female patients with acute leukemia. In the study conducted by Sadeghian et al. (14) although there was no significant relationship between ABO and Rh blood groups and acute leukemia, blood group B was found to be more common in female patients.

Alavi et al. (15) found a higher rate of group A in patients with AML. In their study Vadivelu et al. (16) ABO blood group distribution in Indian patients with AML was found to be similar to the normal population. In the study conducted by Kar et al. (17) in Turkish patients with AML blood group A and Rh positivity rate was more common but they could not find a statistically significant difference.

CONCLUSION

In conclusion, we found that there is no relation between AML and ABO and Rh blood groups. Although there are larger studies confirming the relationship between solid tumors and ABO blood groups, studies on hematologic malignancies are fewer. Therefore, this issue has not been clarified yet, more studies with more patients are needed.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Health Sciences University Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Health Practice and Research Center Clinical Research Ethics Committee (Permission granted: 06.11.2019, Decision no: 2019-11/446).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Mohty M. Indications for HSCT in adults: acute myeloid leukaemia. In: Appertley J, Carreras E, Gluckan E, Masszi T, editors. The EBMT handbook – haematopoietic stem cell transplantation. 6. ed. Paris: ESH – European School of Haematology; 2012: 317-29.
2. Fey MF, Buske C. ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: 38-43.
3. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016; 6: e441.
4. Merdin A, Dal MS, Çakar MK, et al. Analysis of pre-chemotherapy WBC, PLT, monocyte, hemoglobin and MPV levels in acute myeloid leukemia patients with WT1, FLT3 or NPM gene mutations. *Medicine* 2020; 99: 14(e19627).
5. Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49: 137-49.
6. Weisbrod AB, Nilubol N, Weinstein LS, et al. Association of type-O blood with neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 109-14.
7. Aird I, Bentall HH, Roberts JF. Relationship between cancer of stomach and the ABO bloodgroups. *Br Med J*. 1953; 1: 799.
8. Huang JY, Wang R, Gao YT, Yuan JM. ABO blood type and the risk of cancer – findings from the Shanghai Cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0184295.
9. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3345-50.
10. Novaretti M, Domingues A, Manhani R, Pinto E, Dorlhiac-Llacer P, Chamone D. ABO genotyping in leukemia patients reveals new ABO variant alleles. *Genet Mol Res* 2008; 7: 87-94.
11. Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nature genetics*. 2009; 41: 986- 90.
12. Nagy P, Jako J, Kiss A, Tamas E, Telek B, Rak K. Sex-linked difference in blood-group distribution among patients suffering from acute leukaemias. *British journal of haematology*. 1981; 48: 507-12.
13. Mustacchi P, Shonfeld EM, Lucia S. Survival in acute leukemia: the influence of blood groups, sex, and age at onset *Ann Intern Med* 1960; 52: 1099-107.
14. Sadeghian MH, Ebrahimzadeh S. Frequency of ABO and Rh blood groups in patients with acute leukemia. *J Gorgan Uni Med Sci* 2011; 13: 121-6.
15. Alavi S, Ashraf H, Rashidi A, Hosseini N, Abouzari M, Naderifar M. Distribution of ABO blood groups in childhood acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 611-7.
16. Vadivelu MK, Damodaran S, Solomon J, Rajaseharan A. Distribution of ABO blood groups in acute leukaemias and lymphomas. *Ann Hematol* 2004; 83: 584-7.
17. Kar F, Andıç N, Kiraz Z, et al. Distribution of blood groups in different types of leukemia patients in Eskişehir, Turkey. *Turkish J Life Sciences*. 2018; 3: 214-7.

Evaluation of hip angles with magnetic resonance imaging in femoroacetabular impingement syndrome

Femoroasetabular impingement sendromunda manyetik rezonans görüntüleme ile kalça açılarının değerlendirilmesi

 Turgut Kültür¹,  Mikail İnal²

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, Turkey

²Department of Radiology, School of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Kültür T, İnal M. Evaluation of hip angles with MRI in femoroacetabular impingement syndrome. J Health Sci Med 2020; 3(3): 225-230.

ABSTRACT

Introduction: It was aimed to compare the patients having clinical and radiological diagnosis of femoroacetabular impingement syndrome with the control group by magnetic resonance imaging, and alpha angle and the central corner angle described by Wiberg.

Material and Method: Routine hip MRIs were analyzed retrospectively between January 2016 and May 2019. Clinically and radiologically, patients diagnosed with cam, pincer, and mixed FAI were recorded. A control group matching age and sex was created. The alpha angle was determined as the angle between the line drawn from the center of the femoral neck to the center of the femoral head in axial T1A magnetic resonance imaging, and the line drawn from the center of the femoral head to the point where the femoral head begins to turn towards the neck. Central corner angle of Wiberg's was measured as the angle between the perpendicular line drawn from the center of the femoral head to the acetabulum on the coronal T1A images and the line connecting the outermost point of the acetabulum. Measurements were compared statistically in both groups. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: 16 of 28 patients (18 men, 10 women) with FAI had impingement in both hips and a total of 44 hips were examined. There were 9 cam, 23 pincer and 12 mixed impingement cases in the patient group. When FAI and control groups were compared, alpha and Wiberg's angles were found to be significantly different ($p < 0.05$). In subgroup analysis, there was a significant difference between cam type and control group, mixed type and control group, pincer type and cam type, pincer type and mixed type in terms of alpha angles ($p < 0.05$). For Wiberg's angles, a significant difference was found between pincer type and control group, mixed type and control group, pincer type and cam type, mixed type and cam type ($p < 0.05$). Cut off values were 54.45 (auc=0.64) for alpha angle and 37.30 (auc=0.83) for Wiberg angle.

Conclusion: Alpha angle measurement cam type and Wiberg angle measurement provide useful information for the diagnosis of pincer type impingement with MRI.

Keywords: Hip, femur, acetabulum, impingement, alpha angle, Wiberg angle

ÖZ

Giriş: Klinik ve radyolojik Femoroasetabular sıkışma sendromu (FAI) tanılı hastaların manyetik rezonans görüntülemelerdeki (MRG) alfa ve Wiberg tarafından tanımlanan merkezi köşe açısı değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016 ile Mayıs 2019 arası rutin kalça manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Klinik ve radyolojik olarak cam, pincer ve mikst tip femoroasetabular sıkışma tanısı alan hastalar kaydedildi. Yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş bir kontrol grubu oluşturuldu. Alfa açısı, aksiyal T1A manyetik rezonans görüntülemelerde femur boyun merkezinden femur başı merkezine çizilen çizgi ile, femur başı merkezinden anterior tarafta femur başının boyna doğru dönmeye başladığı noktaya çizilen çizgi arasındaki açı olarak belirlendi. Wiberg'in merkezi köşe açısı, koronal T1A görüntülerde femur başının merkezinden asetabulumu çeken dikey çizgi ile asetabulumun en dıştaki noktasını birleştiren çizgi arasındaki açı olarak ölçüldü. Ölçümler her iki grupta istatistiksel olarak karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Femoroasetabular sıkışma sendromlu 28 hastanın 16'sında (18 erkek, 10 kadın) her iki kalçada sıkışma vardı ve toplam 44 kalça incelendi. Hasta grubunda 9 cam, 23 pincer ve 12 mikst tip sıkışma vakası vardı. Femoroasetabular sıkışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında alfa ve Wiberg açıları anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0,05$). Alt grup analizinde alfa açıları açısından cam tipi ile kontrol grubu, mikst tipi ile kontrol grubu, pincer tipi ile cam tipi, pincer tipi ile mikst tipi arasında anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Wiberg açıları için pincer tipi ve kontrol grubu, mikst tipi ve kontrol grubu, pincer tipi ve cam tipi, mikst tipi ve cam tipi arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$). Cut-off değerleri alfa açısı için 54,45 (auc=0,64) ve Wiberg açısı için 37,30 (auc=0,83) idi.

Sonuç: Alfa açısı ölçümü cam tipi ve Wiberg açısı ölçümü manyetik rezonans görüntüleme ile pincer tipi sıkışma tanısı için yararlı bilgiler sağlar.

Anahtar Kelimeler: Kalça, femur, asetabulum, impingement, alfa açısı, Wiberg açısı

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Turgut Kültür, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 71450, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-mail / E-posta: kurgut@hotmail.com

Received / Geliş: 18.02.2020 **Accepted / Kabul:** 31.03.2020



INTRODUCTION

Femoroacetabular impingement syndrome (FAI) usually originates from the anterior part of the coxofemoral joint and is the main cause of hip osteoarthritis (OA) in young people. FAI is classified into two subtypes, including pincer and cam and the limitation in the range of joint motion leads to cartilage damage and labral tear due to the impact of the femoral head-neck junction to the acetabulum, especially in flexion or internal rotation performed during flexion. In the pincer type, which is acetabular component of FAI, the femoral head and neck are normal and develops due to the contiguity between the acetabular edge and the femoral head (1,2). In this type of impingement, which is frequently seen in middle-aged women, there is a focal or general overcoating of the femoral head by the acetabulum due to the increase in the depth of the acetabulum. In some cases, this may be due to reasons such as coxa profunda, protrusioacetabuli, retroversion of the acetabulum, etc. As a result, the acetabular labral tear develops in the beginning. In hip flexion, a secondary injury may occur due to mild subluxation in the posterior lower part of the joint that corresponds to the opposite side of the bone area exposed to trauma. Labral and chondral degeneration may eventually cause early hip OA (1-6). The type of cam of FAI, which is the femoral component, is often observed in young athletic men. The femoral head, which is forced to enter the acetabular ring, due to the decrease in the neck angle, during hip flexion and internal rotation, rests on the acetabular edge. Repetitive compression leads to new bone formation in the anterior and superior of the femoral neck. This condition further enhances compression, by reducing the head-neck angle. Most patients have a combination of both types, which is called "mixed". A lesser group of patients have only one of pincer or cam type. In the diagnosis plain radiographs are often used. The alpha angle gives accurate results in the diagnosis of FAI and it is easy to measure. The alpha angle, whose normal value is 20-40 °, is higher in cam-type impingement and the rate of cartilage and labrum damage increases as the value increases. Alpha angle does not correlate with age. The measurement of alpha angle defined on MRI was also found to be reliable on plain radiographs (1-10). The Center Edge (CE) angle is defined by Wiberg and gives information about the lateral covering of the femoral head by the acetabulum on the coronal plane. A greater value of angle shows a deep acetabulum, whereas a smaller value of angle indicates both an overflowing femoral head and a shallow acetabulum. The CE angle defined by Wiberg measures the femoral head-acetabulum relationship in the frontal plane. It includes the measurement of the angle between the line connecting the side edge of the acetabulum center of the femoral head and the line drawn perpendicular

to the center of the femoral head. The concentric circle method is used to determine the center of the femoral head. In this method, it is recommended that the outer circle fits into the upper side and the bottom of the femoral head (1,2). To the best of our knowledge, in the literature, there is no study investigating pincer type FAI by using Wiberg angle on MRI images.

There may be differences in the treatment of either types of FAI. In addition, delay in diagnosis may cause conservative treatment inefficient and require surgery. Therefore, early diagnosis and detection of the type is of utmost importance.

The aim of this study was to evaluate the alpha angle and the central corner angle described by Wiberg, in patients clinically and radiologically diagnosed with Femoroacetabular impingement (FAI) by using MRI and compare them with healthy controls. Thus determining the diagnostic value of these angles in FAI types.

MATERIAL AND METHOD

In this retrospective study, MR images of patients clinically and radiologically diagnosed with cam, pincer, and mixed types of FAI, between January 2015 and August 2019, in the radiology clinic of Kırıkkale University Faculty of Medicine, obtained by using 1.5-Tesla MR scanner Philips MRI Systems, Achieva Release 3.2 Level 2013-10-21, Philips Medical Systems Nederland BV devices were evaluated. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Kırıkkale University Non-Interventional Research Ethics Committee. (Permission granted /Date: 09/10/2019, Number of meetings: 2019/16, Decision no: 2019.10.08).

Patients who had a history of osteoarthritis, trauma, and surgery were excluded from the study. A control group matching the study group in terms of age and gender was formed. The alpha angle and the center corner angle described by Wiberg were compared between the FAI patients and the healthy controls. The alpha angle was measured on the axial T1A MRI images by calculating the angle between the parallel line drawn from the center of the femoral head to the femoral neck and the line drawn from the transition point between the femoral head and femoral neck in the anterior to the center of the femoral head (**Figure 1**). Central corner angle of Wiberg was measured on the coronal T1A images by calculating

the angle between the perpendicular line drawn from the center of the femoral head to the acetabulum and the line connecting the outermost point of the acetabulum (Figure 2). Measurements were compared statistically between the groups. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.



Figure 1. 43-year-old male, alpha angle measurement.



Figure 2. 36-year-old male, Wiberg angle measurement

Statistical Analyses

All statistical analyses were performed by using SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, IL) Statistical package program. Nonparametric tests were used in the analyses since

Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests showed that the groups did not distributed normally. In comparisons of patient and control groups, age was evaluated by using Man Whitney U test and gender was evaluated by using Fisher exact test. Comparisons of continuous variables such as angular values with more than two groups were

performed by using the Kruskal Wallis test. Man Whitney U test with Bonferroni correction was performed for double comparison of these groups. Categorical variables are presented as numbers and percentages. Continuous variables are presented as median and minimum-maximum. Cutoff values of alpha and Wiberg angles were determined by using Roc Curve Analyse (ROC) test. A value of $p < 0.05$ at 95% confidence interval were accepted to be statistically significant.

RESULTS

There was no difference between the groups in terms of age and gender ($p > 0.05$). The FAI group consisted of 28 patients, including 18 males and 10 females. In the FAI group, 16 (57.1%) patients had impingement in both hips and a total of 44 hips (30 men, 14 women) were examined. The control group consisted of 30 men and 12 women. The study group was divided in to three subgroups according to impingement types; There were 9 cam types, 23 pincers and 12 mixed types. We found statistically significant differences between the study and control groups in terms of alpha and Wiberg angles ($p = 0.03$ and $p = 0.01$, respectively) (Table 1).

	FAI	Control group	p-value
Age Median (min-max)	49.50 (18-72)	48 (21-70)	0.72 ^a
Gender n-%			
Male	30-68.18%	30-71.42%	0.82 ^b
Female	14-31.82%	12-28.87%	
Alpha Angle Median (min-Max)	57.75 (38.40-77.70)	49.95 (38.30-72.00)	0.03 ^c
Wiberg Angle Median (min-Max)	41.10 (30-57)	35.30 (28.70-45)	0.01 ^c

FAI-Femoroacetabular impingement,
a: Man Whitney U test
b: Fisher Exact test
c: Kruskal-Wallis Test

In subgroup analysis, there was a significant difference between cam type and control group, mixed type and control group, pincer type and cam type, pincer type and mixed type in terms of alpha angles ($p = 0.01$, $p = 0.02$, $p = 0.01$, and $p = 0.02$, respectively). There was no difference between the pincer subgroup and control group and cam subgroup and mixed subgroup ($p = 0.99$ and $p = 0.99$).

For Wiberg's angles, a significant difference was found between pincer type and control group, mixed type and control group, pincer type and cam type, mixed type and cam type ($p = 0.01$, $p = 0.01$, $p = 0.03$, $p = 0.03$, respectively). There was no difference between cam subgroup and control group and between pincer subgroup and mixed subgroup ($p = 0.99$ and $p = 0.99$) (Table 2).

Table 2. Comparison of alpha and Wiberg angles between Cam, pincer, mixt femoroacetabular impingement and control groups.

	Cam type	Pincer type	Mixt type	Control group	p value
Alfa angle Median (min-Max)	69.90 (45.60-77.70)	45.60 (38.40-70.10)	67.60 (47.50-72.30)	49.95 (38.30-72.00)	0.01* 0.99** 0.02*** 0.01**** 0.99***** 0.02*****
Wiberg's angle Median (min-Max)	36 (30-45)	44 (35-57)	42.50 (38.70-53.00)	35.30 (28.70-45.00)	0.99* 0.01** 0.01*** 0.03**** 0.03***** 0.99*****

FAI-Femoroacetabular impingement,
a: Mann Whitney U testi (With Bonforoni correction)
p* Cam type-control group comparison,
p** Pincer type-control group comparison,
p*** Mix type-control group comparison,
p**** Pincer-cam
p***** Mixt-cam
p***** Pincer-mixt type comprasion

In ROC analysis, cut off values were found to be 54.45 (auc=0.64) for alpha angle and 37.30 (auc=0.83) for Wiberg angle.

DISCUSSION

FAI affects 7% to 23% of the population and the clinical diagnosis is becoming increasingly important (11). FAI is a condition that is predisposed to the development of early osteoarthritis due to its morphological and mechanical effects on the hip joint. The cam-type (femoral component of FAI) is a condition that occurs with loss in the globalization of the femoral head-neck junction and a decrease in the head-neck plane. Pincer type (an acetabular component of FAI) refers to greater global or focal over-coverage of the acetabulum femoral head (1-4).

In our study, we found that the alpha angle detected in MRI was significantly higher in cam-type and the Wiberg angle was higher in Pincer type impingement. In addition, the angles were higher in the Mixed type, which is a combination of pincer and cam-type, in comparison to the healthy controls. This finding is relevant with the findings obtained by plain radiography and CT. There were no significant differences between the mixed type and the cam type, in terms of the alpha angle values and between the mixed type and the pincer type in terms of Wiberg angle values. The fact that the mixed type has similar properties with both cam and pincer impingements makes this finding understandable.

In a study conducted on 641 patients who underwent surgical treatment for FAI, the bilateral symptomatic FAI rate was reported to be 21% (11). Allen et al. reported asymptomatic bilateral involvement in cam-type as 77.8% (12). In our study, this rate was found to be 57.1%. This is a value between these two studies. We do not know to what extent the bilateral involvements in our study are symptomatic or asymptomatic.

The alpha angle is easy to measure and gives accurate results in FAI. The normal value of the alpha angle is 20-40° and is determined higher in cam-type impingement and as the value increases, the rate of cartilage and labrum damage increases. Alpha angle does not correlate with age. The measurement of alpha angle defined on MRI was also found to be reliable on plain radiographs.

Since a normal, spherical shaped femoral head can be seen on flat radiographs, in some FAI cases, cross-sectional, multi-plane images are required to exclude the presence of Cam deformity (5-7,13). Allen et al. found cut off value for alpha angle in the hips with painful cam-impingement as 55.50 (12). Hatakeyama et al. accepted an alpha angle of 55 and above to indicate cam-type (14). In our study, the cut-off value for alpha angle was 54.450 in patients with FAI. This finding is important to show a similarity between the alpha angles, thus the relationship between femoral head and neck, in cam-type impingement, in different populations.

Since our MRI findings are compatible with the measurements found on plain radiographs, it may be suggested that it is not required for clinicians to order MRI in most cases of cam type. The Center Edge angle was defined by Wiberg and gives information about the lateral covering of the femoral head by the acetabulum in the coronal plane. Larger angles indicate a deep acetabulum whereas smaller angles values indicate both overflowing of the femoral head and shallowness of the acetabulum. Wiberg angle is defined by measuring the angle between the line connecting the lateral edge acetabulum with the center of the femoral head and the line drawn perpendicular to the center of the femoral head. The concentric circle method is used to determine the center of the femoral head. In this method, it is recommended that the outer circle fits into the upper side and the bottom of the femoral head (1,2).

Although protrusio acetabuli, which is one of the etiological causes of Pincer type, has been studied with MRI, (15), to the best of our knowledge, there is no study examining Wiberg angle on MRI in Pincer type. Montazam et al. determined that the measurement of Wiberg angle by CT was compatible with Radiography in FAI (16). On the contrary, there are studies suggesting that the Wiberg angle measurement by CT is incompatible with the measurement by radiography in patients with pincer type (17). In our study, the cutoff value for Wiberg angle was found to be 37.30 (18). In this regard, it can be thought that the Wiberg angle may differ according to the radiological technique used. One reason for the smaller cut of value of the Wiberg angle is that MRI offers a more cross-sectional and more precise evaluation.

The Wiberg angle is the primary the radiographic measurement in the evaluation of acetabular dysplasia and the pincer type of FAI. Our study is important in terms of being the first study to use the Wiberg angle on MR in the determination of FAI.

In this regard, MR is superior to the radiographic measurement. The advantages of MRI includes its being ionizing radiation-free and its ability to show labral and chondral damages in FAI, whereas its higher cost is its disadvantage (1,2).

Limitations of our study include the low number of cases and being a retrospective study. If our number of cases would be higher, the cut-off values we found would be more reliable. The diagnosis of FAI is based on the association of a number of clinical data, including hip pain, limitation of motion, the positivity of the clinical impingement test, and imaging findings. The retrospective study design also did not allow us to perform motion testing or impingement provocation maneuvers on the hip joints. In addition, the lack of evaluation of occupations and activity levels can be regarded as limitations of this study. In addition, if the interobserver evaluation was made in this study, the evaluation of the data would be more reliable.

As a result, delay in diagnosis in FAI may cause the conservative treatment to be ineffective and make surgery necessary. In this regard, early diagnosis and detection of the type is very important. MRI is an important imaging method that has the potential to detect degenerative changes in the hip joint at an earlier stage than the other traditional imaging methods. We found that measurement of Alpha angle by using MRI provides useful information in the diagnosis of cam type and measurement of Wiberg angle in the diagnosis of pincer type impingement.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Kırıkkale University Non-Interventional Research Ethics Committee. (Permission granted/ Date 09/10/2019, Number of meetings: 2019/16, Decision no: 2019.10.08).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Keogh MJ, Batt ME. A review of femoroacetabular impingement in athletes. *Sports Med* 2008; 38: 863-78.
2. Matcuk Jr GR, Price SE, Patel DB, White EA, Cen S. Acetabular labral tear description and measures of pincer and cam-type femoroacetabular impingement and interobserver variability on 3 T MR arthrograms. *Clinical Imaging* 2018; 50: 194-200.
3. Griffin DR, Dickenson EJ, O'donnell J, et al. The Warwick Agreement on femoroacetabular impingement syndrome (FAI syndrome): an international consensus statement. *Br J Sports Med* 2016; 50: 1169-76.
4. Parvizi J, Leunig M, & Ganz R. Femoroacetabular impingement. *JAAOS-J Am Academy Orthopaedic Surg* 2007; 15: 561-70.
5. Dudda M, Albers C, Mamisch TC, Werlen S, Beck M. Do normal radiographs exclude asphericity of the femoral headneck junction? *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 651-9.
6. Barton C, Salineros MJ, Rakhra KS, Beulé PE. Validity of the alpha angle measurement on plain radiographs in the evaluation of cam-type femoroacetabular impingement. *Clin Orthopaedics Related Res* 2011; 469: 464-9.
7. Ersan Ö, Yıldız Y, Ateş Y. Femoroasetabuler sıkışma. *Totbid Derg* 2010; 9: 107-14.
8. Tanzer M, Noiseux N. Osseous abnormalities and early osteoarthritis: the role of hip impingement. *Clin Orthopaedics Related Res* 2004; 429: 170-7.
9. Tannast M, Siebenrock KA, Anderson SE. Femoroacetabular impingement: radiographic diagnosis—what the radiologist should know. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 1540-52.
10. Laborie LB, Lehmann TG, Engesæter IØ, Eastwood DM, Engesæter LB, Rosendahl K. Prevalence of radiographic findings thought to be associated with femoroacetabular impingement in a population-based cohort of 2081 healthy young adults. *Radiology* 2011; 260: 494-502.
11. Azboy I, Ceylan HH, Groff H, Vahedi H, Parvizi J. Bilateral femoroacetabular impingement: What is the fate of the asymptomatic hip?. *Clin Orthopaedics Related Res* 2019; 477: 983-9.

12. Allen D, Beaulé PE, Ramadan O, Doucette S. Prevalence of associated deformities and hip pain in patients with cam-type femoroacetabular impingement. *The Journal of bone and joint surgery. British* Vol 2009; 91: 589-94.
13. Şahin N, Atıcı T, Öztürk A, Özkaya G, Avcu B, Özkan Y. Kronik kalça ağrısı ile femoroasetabuler sıkışma arasındaki ilişki: Klinik bulgular ve radyografi ile değerlendirme. *Eklemler Hast Cerr* 2011; 22: 129-33.
14. Hatakeyama A, Utsunomiya H, Nishikino S, et al. Predictors of poor clinical outcome after arthroscopic labral preservation, capsular plication, and cam osteoplasty in the setting of borderline hip dysplasia. *Am J Sports Med* 2018; 46: 135-43.
15. Chen L, Boonthathip M, Cardoso F, Clopton P, Resnick D. Acetabulum protrusion and center edge angle: new MR-imaging measurement criteria—a correlative study with measurement derived from conventional radiography. *Skeletal Radiol* 2009; 38: 123-9.
16. Monazzam S, Bomar JD, Cidambi K, Kruk P, Hosalkar H. Lateral center-edge angle on conventional radiography and computed tomography. *Clin Orthopaedics Related Res* 2013; 471: 2233-37.
17. Chadayammuri V, Garabekyan T, Jesse MK, et al. Measurement of lateral acetabular coverage: a comparison between CT and plain radiography. *J Hip Preservation Surg* 2015; 2: 392-400.
18. Ji HM, Baek JH, Kim KW, Yoon JW, Ha YC. Herniation pits as a radiographic indicator of pincer-type femoroacetabular impingement in symptomatic patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthroscopy* 2014; 22: 860-6

The importance of the chosen statistical methods in medical research: study over modelling in estimation superficial varicose vein risk factors in young male population

Tıbbi araştırmalarda seçilen istatistiksel yöntemlerin önemi: genç erkek popülasyonda yüzeysel variköz ven risk faktörlerinin kestirimi üzerine modelleme çalışması

 Feray Aydın¹,  Dilek Dülger²,  Özgür Albuz³

¹Ankara 29 Mayıs State Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

²Karabük University, School of Medicine, Department of Microbiology, Karabük, Turkey

³Keçiören Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Aydın F, Dülger D, Albuz Ö. The importance of the chosen statistical methods in medical research: Study over modelling in estimation superficial varicose vein risk factors in young male population. J Health Sci Med 2020; 3(3): 231-239.

ABSTRACT

Objective: To clarify the under which conditions univariate analysis is insufficient and the importance of multiple logistic regression in medical research is the primary objective. For this purpose, lower extremity superficial venous risk factors were selected as a model in a young male population retrospectively planned.

Material and Method: All patients who presented to the General Surgery Clinic of 29 Mayıs State Hospital with symptoms of pruritus, edema, leg pain and swelling between May 30, 2016 and January 1, 2019 were retrospectively analyzed for this study.

Results: The results of univariate analysis showed that the development of varicose veins was significantly higher in terms of variables than in the control group. Family history [34 (61.8%) vs. 21 (38.2%)], p<0.008, smoking [37 (59.7%) and 25 (40.3%), p<0.04], long-term standing, respectively [90 (53.6%) vs. 78 (46.4%), p<0.01], constipation [64 (55.2%) vs. 52 (44.8%), p<0.001] and the urban lifestyle [49 (56.7%) - 22 (43.3%), p<0.04] were found to be effective on the development of varicose veins. However, when we do binary logistic regression for important univariate results; We found different results in terms of risk factors of varicose veins. The results showed that family history, smoking, long standing and constipation contributed to the development of varicose veins [(61.8% vs. 38.2%, AOR: 2.62 (1.35, 5.07), p (0.04)], [(59.7% vs. 40.3%, AOR: 2.08 (1.13, 3.8) p<0.02)], [(53.6% vs. 46.4%, AOR: 1.83 (1.06, 3.16) p<0.03)], [(55.2% and 44.8%) AOR: 1.74 (1.03, 2.92) p<0.04]. On the other hand, urban lifestyle was found to be insignificant [(56.7% and 43.3%, AOR: 1.73 (0.96, 3.15) p<0.07)*].

Conclusion: In cases where there is more than one independent variable affecting the dependent variable; In determining how and in what way the dependent variable is affected by independent variables; multiple logistic regression tests are more successful than univariate analysis. False or incomplete statistical studies selected in medical research may lead to very important false clinical interpretations.

Keywords: Statistical and mathematical methods, medical research, modelling in estimation

ÖZ

Amaç: Hangi koşullar altında tek değişkenli analizin yetersiz olduğunu ve tıbbi araştırmalarda multipl lojistik regresyonun önemini açıklığa kavuşturmak birincil amaçtır. Bu amaçla retrospektif olarak planlanan genç erkek popülasyonda alt ekstremitte yüzeysel venöz risk faktörleri model olarak seçildi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma için 30 Mayıs 2016-1 Ocak 2019 tarihleri arasında 29 Mayıs Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne kaşıntı, ödem, bacak ağrısı ve şişlik gibi semptomları olan tüm hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Tek değişkenli analiz sonuçları, variköz venlerin gelişiminin, değişkenler açısından kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Sırasıyla, aile öyküsü [34 (%61,8) vs. 21 (%38,2)], p<0,008, sigara içme [37 (%59,7) ve 25 (%40,3)], p<0,04], uzun süreli [90 (%53,6) 78'e karşı (%46,4), p<0,01], kabızlık [64 (%55,2) - 52 (%44,8)], p<0,001] ve kentsel yaşam tarzı [49 (%56,7) - 22 (%43,3)], p<0,04], variköz venlerinin gelişimi üzerine etkili bulunmuştur. Oysa, önemli tek değişkenli sonuçlar için ikili lojistik regresyonunu yaptığımızda; Variköz venlerin risk faktörleri açısından farklı sonuçlar saptadık; Sonuçlar aile öyküsünün, sigara içmenin, uzun süre ayakta durmanın ve kabızlığın variköz venlerin gelişiminde katkıda bulunduğunu ortaya koydu [(%61,8'e karşı %38,2, AOR: 2,62 (1,35 ve 5,07), p<0,04)], [(%59,7'ye karşı %40,3, AOR: 2,08 (1,13 ve 3,8) p<0,02)], [(%53,6'a karşı %46,4, AOR: 1,83 (1,06 ve 3,16) p<0,03)], [(%55,2 ve %44,8) AOR: 1,74 (1,03 ve 2,92) p<0,04]]. Öte yandan, kentsel yaşam tarzı ise önemsiz bulundu [(%56,7 ve %43,3, AOR: 1,73 (0,96 ve 3,15) p<0,07)*].

Sonuç: Bağımlı değişkeni etkileyen birden fazla bağımsız değişken olduğu durumlarda; bağımlı değişkenin bağımsız değişkenlerden nasıl ve ne şekilde etkilendiğinin tespitinde; çoklu lojistik regresyon testleri, tek değişkenli analizden daha başarılıdır. Tıbbi araştırmalarda seçilen yanlış veya eksik istatistiksel çalışmalar çok önemli yanlış klinik yorumlara neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: İstatistiksel ve matematiksel yöntemler, tıbbi araştırma, kestirimde modelleme

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Feray Aydın, 29 Mayıs Devlet Hastanesi/Aydınlar, Dikmen Cd. No:312, Çankaya, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: ferayaydin2008@hotmail.com

Received / Geliş: 27.02.2020 **Accepted / Kabul:** 31.03.2020



INTRODUCTION

Statistics can be defined as a science that includes techniques and methods for collecting, classifying, analyzing and interpreting data for a specific purpose (1). German statistician Egel (2) reported 180 different statistical definitions in 1896. Fisher had been underlined that of statistics are a branch of applied mathematics and can be accepted as mathematics applied over observational data (3). The scientific value of a research in the field of health; In addition to being current, useful and important, it is also related to the value of biostatistics. In addition, the statistical errors caused by waste of resources and information pollution are a big problem in terms of ethics.

In order to avoid these errors, research must be correctly applied with the statistical science at all stages including preparation, planning, data collection, evaluation and interpretation(4). When there are various assumptions, logistic regression analysis is used as an alternative to discriminant analysis and cross table applications. The most basic approach as the reason for use can be made in linear regression analysis; When the dependent variable is a discrete variable with binary such as 0 and 1, the normality assumption is disrupted and linear regression analysis cannot be applied. The most distinctive feature which differentiates logistic regression from linear regression is the binary or multiple result variable in logistic regression (5). The results of the statistical method to be selected in the retrospective or prospective research of medical disorders are very important.

This importance has such a situation that, depending on these results, clinical manifestations may be reorganized when necessary. Therefore, if there are different arguments, which may affect a dependent variable, in particular; Multivariate analysis method should be applied without neglecting the effects of all independent variables.

For the varicose veins which are medical subjects of this study; Clinical condition and epidemiological studies have showed that around one quarter of the adult population have visible varicose veins (6). Chronic venous insufficiency (CVI) is a condition associated with multiple complications, such as venous stasis ulcers, which account for a loss of work days, additionally individual discomfort and disability (7). In recently conducted a study; Cannon et al. (8) found that varicose veins in the lower extremities were an important risk factor in the development of leg cellulitis and infections, in 2018. The clinical expression of venous insufficiency was first described with the CEAP (Clinical-Etiological-Anatomical - Pathophysiological) for classification, (9)

established in 1994, which has since been universally accepted. The prevalence of varicose veins reported in studies ranges from 2%-56% in men and from 1%-60% in women (10). As it is understood from the above figures, different results are mentioned in wide ranges for varicose veins of lower extremities. We cannot say that the mathematical and statistical methods chosen for these results have no effect. Because of all these reasons we aimed to clarify that the effect of univariate and multivariate analysis methods over the medical issues. In this study is to determine between the multiple logistic regression and univariate analysis methods success in detecting varicose vein risk factors in the lower extremity of young male population. In this reason as first; Smoking, familial history, constipation, long standing, urban life style effects of variables on the risk of developing varicose veins in the lower extremity of the young male population were investigated with univariate analysis methods. Then, the values which were found to be significant in the univariate analysis methods were examined by binary multiple logistic regression. The aim of this study the results of both statistical methods, definition the importance of statistical methods in the interpretation of medical studies examining and discuss how statistical results can lead to interpretive differences in medical studies.

MATERIAL AND METHOD

Model Formulation

There were totally 270 patients PVI, with PVI like complaints, in our model and in this model the cases of whom diagnosed PVI(+) and PVI(-) was compared with the two different statistical method.

This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of T.C. Ministry of Health, Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital (Permission granted /date-TUEK: 04/07/2019, Number of meeting: 11, Decision no: 90057706-799). After the approving we screened 270 retrospective cases from hospital registration of whom applied with symptoms similar the varicose veins. We identified of whom 125 (46.3%) were diagnosed with symptomatic superficial venous insufficiency, in the total population.

Due to the compared the chosen statistical methods in investigation of risk factors for development superficial

varicose veins in the young male population. Only patients diagnosed with PVI, defined as CEAP clinical classes I-III, were included in further analyses. In CEAP classification; C1 corresponds to telangiectasia or reticular veins smaller than 4 mm, while C2 corresponds to veins larger than 4 mm. C3 describes the edematous structure of the lower extremity due to varicose veins. C4 can include venous eczema, ulcers and lipodermatosclerosis, C5 has described a healed skin ulcer whereas C6 has an active skin ulcer. In this reason, the cases with C4, C5, C6 were excluded from the study. Patients with inconsistent diagnosis data, no documentation of primary venous insufficiency (PVI), or missing outcomes were excluded. All patients were young male population. For this study, all patients who attended with symptoms such as itching, edema, leg pain and swelling to the 29 Mayıs State Hospital general surgery clinic department between 30 January 2016 and 1 January 2019 screened data was that reviewed retrospectively. As a result of examination of records; The patients who underwent physical examination and doppler USG on suspicion of varicose veins were retrospectively examined. While the first (patient) group were consisted of the cases that had been detected PVI, the second (control) group were consisted of the cases that hadn't been detected PVI by physical examination or doppler ultrasound. There were not included any cases with thrombosis anamnesis, in this population. The patient group and control group were compared for risk factors such as, smoking, constipation, low fiber diet, long time standing, family history, using of cigarette and living in a urban life style. According to the anamnesis reports in hospital registration; Family history of varicose veins was restricted to first degree relatives, and was evaluated according to the information obtained from the patients. (For patients with primary venous insufficiency in first-degree relatives for one person or the number of up, family history was accepted positive. Were taken in consideration, the six hour or the higher duration, for long -time standing variable. For per day at least half box cigarette was accepted smoking risk factor.

The potential independent risk factors which determined in parallel with the risk factors, previously mentioned in the literature were included to the study, as risk factors that could contribute to the primary venous insufficiency, such as family history, smoking, chronic constipation, urban area and prolonged standing. The factors that significantly contributed to the development of PVI were chosen as the candidate variables for effective over the dependent variable (in terms of PVI development) . Patients with inconsistent diagnosis data, no documentation of varicose veins, or missing outcomes were excluded. In patient demographics, mean and

standart deviation was used in continuous variables, and percentage and frequency was used for dichotomous variabes. To reveal that the importance of mathematics and statistics in medical studies; The study of statistics was planned in two stages. In first stage; Chi-square test was used for binary variables. In second stage; Multipl binary logistic regression was used for significant results in univariate analysis. The clinical significance of the results obtained in both stages was evaluated separately as medically. In the comparison between the PVI positive and PVI negative groups, differences were considered significant at $p < 0.05$. In this study null hypotesis is that there are no statistically significant difference cases between who applied to the general surgery clinic for the like varicose veins symtomp complaints, in terms of the risk factors between varicose veins positive patients and negative cases. On the other side the N1 hypotesis is that there are differences statistically significant between cases who applied to the hospital for the like symptos of varicose veins enviromental, personal and behaviors as like smoking, genetically status etc. , for varicose veins positive and negative cases. In line with the extant studies reported in the pertinent literature, the group characterized by PVI and the control group were assessed in terms of risk factors that could contribute to the primary venous insufficiency, such as family history, smoking, urban life style, prolonged standing and constipation. Our primary outcome for this study is the estimation of the main risk factors in terms of the development of PVI.

RESULTS

Total population had been consisting from 270 young male patients. Their mean age was 20.5 ± 1.1 . In this group, varicose veins were documented in 124 cases (45.9%), and it thus served as a study group, while the remaining 146 (54.1%) cases were asymptomatic and formed the control group. In 45 patients that took part in the study, grade III and grade IV varicose veins were identified by Doppler ultrasound. According to the CEAP classification, 61 (22.4%) cases were CEAP I, 49 (18%) cases were CEAP II, and 14 (5.1%) cases were rated as CEAP III (**Table 1**).

Table 1. The descriptive analysis results in terms of the CEAP classification, in PVI group

The distrubition of CEAP classification	PVI(+)
Age\year (Mean±Std. Dv.)	21.6±1.77
CEAP I	61 (22.4%)
CEAP II	49 (18%)
CEAPIII	14 (5.1%)
Total	124
*PVI (Primary venous insufficiency)	

In term’s of univariate analysis results; The between comparison of the control group and varicose vein group results was showed in that Table II; The patients consequently suffering from varicose veins had a significantly higher rate. The results for independent variables such as family history (34 vs. 21, p<0.008), smoking (37 vs. 25, p<0.04), prolonged standing (90 vs. 78, p<0.01), constipation (64 vs. 52, p<0.001) and urban life style (49 vs. 22, p<0.02) were found respectively. (Table 2).

Table 2. The risk factors with calculated univariate χ^2 test, for primary venous insufficiency

	PVI(+)	PVI(-)	P<0.05
Age\year (Mean±SD)	21.76±1.73	21.47±1.81	0.187
Family history	34 (61.8%)	21 (38.2%)	0.008
Smoking	37 (59.7%)	25 (40.3%)	0.04
Prolonged standing	90 (53.6%)	78 (46.4%)	0.01
Urban life style	38 (56.7%)	29 (43.3%)	0.04
Constipation	64 (55.2%)	52 (44.8%)	0.001

*PVI (Primary venous insufficiency)

Based on according the Table 2 test results, our interpretation; The familial history, long-term survival, urban lifestyle, constipation, and smoking factors had been found to be statistically significant risk factors for varicose vein development. For these results, when we done a deeper analysis with stepwise logistic regression, we encountered a different situation. If we look at our the multipl binary logistic regression for significant univariate results (family history, smoking, prolonged standing, provincial area and constipation); We detected a different results, in terms of varicose veins risk factors; While the results revealed that family history, urban life style, smoking, prolonged standing and constipation were contributing factors in the development of varicose veins, with [(61.8% vs. 38.2%, AOR: 2.62 (1.35 vs. 5.07), p<0.04)], [(59.7% vs. 40.3%, AOR: 2.08 (1.13 vs. 3.8) p<0.02)], [(53.6% vs. 46.4%, AOR: 1.83 (1.06 vs. 3.16) p<0.03)], [(55.2% vs.44.8% AOR: 1.74 (1.03 vs. 2.92) p<0.04)], respectively. Whereas the urban life style was found insignificant[(56.7% vs. 43.3%, AOR: 1.73 (0.96 vs. 3.15) p<0.07)*] (Table 3).

DISCUSSION

Superficial venous insufficiency has been recognized and treated since the time of the ancient Egyptians (11) The incidence of venous reflux, including those without clinically significant disease in the general population, is closely related to the presence of venous disease. Empirical evidence indicates that reflux in the deep veins is more prevalent in men than in women. Biostatistical methods; It is used both on a community and personal level. At the social level, monitoring and evaluation of health conditions, determining the effectiveness of the programs implemented for any protection purposes, as well as it is used determining the effect of prognostic course or different types of treatment at the personal level. It is necessary for the planning, realization, analysis and interpretation of all kinds of researches such as clinical and field researches in the fields of medicine and health. The researches that are not carried out without the use of biostatistics techniques are not scientific researches. Therefore, the selection of the correct statistical methods is especially important in medical research (12). Logistic regression (LR) is a multivariable method that was devised for dichotomous outcomes (1–4). It is particularly appropriate for models involving disease state (diseased/ healthy) and decision making (yes/no), and therefore is widely used in studies in the health sciences (13-16).

If we look at the main principles and developments of the tests we have applied in this study; Although regression and correlation analyzes are used to determine risk factors, logistic regression method has been widely used recently. Logistic or logistic models are models used to study the variation of a single binary response variable depending on one or more discrete or continuous type explanatory variables (17). In this method mainly interested in the probability of realization (P) . Here, the probability of p is in the range [0,1] and cannot be defined directly with a linear model (18). The aim of the use of the logistic regression analysis; The same with the other model creation techniques are the same. In other words, logistic regression; Using the minimum number of variables possible, it can described as biologically significant and with good harmony a meaningful model

Table 3. The comparison of univariate and multivariate logistic regression results

	Univariate analysis results			Multivariate analysis results		
	PVI(+)	PVI(-)	P<0.05	*Adjusted Odds Ratio [Exp(B)] (95% CI) / Adjusted Mean Difference (95% CI)	Wald	P<0.05
Family history	34 (61.8%)	21 (38.2%)	0.008	2.62 (1.35, 5.07)	8,127	0.04
Smoking	37 (59.7%)	25 (40.3%)	0.04	2.08 (1.13, 3.8)	5,615	0.02
Prolonged standing	90 (53.6%)	78 (46.4%)	0.01	1.83 (1.06, 3.16)	4,791	0.03
Urban life style	38 (56.7%)	29 (43.3%)	0.04	1.73 (0.96, 3.15)	3,299	0.07**
Constipation	64 (55.2%)	52 (44.8%)	0.001	1.74 (1.03, 2.92)	4,306	0.04

* Logistic regression was performed with adjusting for differences in family history, provincial area, prolonging standing, constipation and smoking. In order to determine the variables to be included in the multivariate logistic regression model, univariate analysis test results for each of the candidate variables are given in Table III. The effect of urban lifestyle was found different in terms of univariate and multipl logistic regression results.

that clarify the relationship between the result variable and the independent variable with correctly (19) . The logistic regression analysis, in case of various hypothesis corruption in which does not have normal distribution and lack of common covariance; It is an alternative to discriminant analysis and cross table (19). Regression Equation: It is an equation that mathematically explains the relationship between two or more variables. This equation shows the degree of how some variables can be estimated from other known variables, or the degree of the relationship between variables. Regression line is the most appropriate line that passes through the points on a scattering diagram created to summarize the relationship between the variables, and so as to be as close to them as possible and to best summarize them. If the line has a downward slope, the relationship is negative. If the slope of the line is upwards, the relationship is positive. On the other hand, in a regression equation ($Y=a+bX$); Regression coefficient is known as a (b) inclination of the line . After the regression equation ($Y_i=a+bX$) is obtained, it is possible to draw on the scatter diagram of the line by knowing the coefficients a and b. In the linear regression analysis, the dependent variable and the independent variable(s) are numerical (continuous or discrete numerical) as specified. The method to be applied according to the category number of the dependent variable differs. If the categorical differences of each of the dependent variables result in two different conditions, binominal ie binary logistic regression should be selected (5,20-22). Due to the we too had two different categorical independent variables, we performed binary logistic regression.

On the other hand, if we take a look at the necessities of the logistics model;
Logistics model;

It is represented by the equation shown below

$$\lambda(\chi_i) = E(y_i | \chi_i) = \log[P(\chi_i)/(1 - P(\chi_i))] = \sum \beta_k \chi_{ik} \quad (1)$$

($i=1, 2, \dots, n$; $k=1, 2, \dots, p$; $x_{i0}=1$)

Here, the probability of P (xi) is

$$P(\chi_i) = \frac{e^{\sum \beta_k \chi_{ik}}}{1 + e^{\sum \beta_k \chi_{ik}}} = \frac{e^{\lambda(\chi_i)}}{1 + e^{\lambda(\chi_i)}} \quad (2)$$

in that way. (5) This equation is called “logistics function “.

Estimation of parameters

For parameter estimation in logistic regression, mostly likelihood method is widely used. First of all, for the implementation of this method ; The maximum likelihood function should be created. This function is that as a function of unknown parameters gives the possibility of the observed data. The contribution to likelihood function of the (xi, yi) pair writeable as the below;

$$P(y_i | \chi_i) = P(\chi_i)^{y_i} [1 - P(\chi_i)]^{1-y_i} \quad (3)$$

Due to the assuming that the observations are independent of each other; The likelihood function is obtained by multiplying of the terms in equation, for n observation (4,5,23). According to this description, the likelihood function is written as below;

$$L(y|x, \beta) = \prod_{i=1}^n P(\chi)^{y_i} [1 - P(\chi)]^{1-y_i} \quad (4,23,24)$$

The test of the importance of the logistic regression coefficients

The using with the likelihood function; The process of the comparison between with the expected values and observed values is made with the following statement

$$D = -2 \log \left[\frac{\text{The probability of the reduced model}}{\text{The probability of the all model}} \right] \quad (5)$$

The expression in parentheses indicates likelihood ratio (25);

If it will be written that denominated in the log probability function; The expression in parentheses indicates likelihood ratio (25). The results are showed the below that with formulation.

$$D = -2 \sum_{i=1}^n \left[y_i \log \left(\frac{\hat{p}_i}{y_i} \right) + (1 - y_i) \log \left(\frac{1 - \hat{p}_i}{1 - y_i} \right) \right] \quad (4,5,23,24)$$

In here $\hat{p}_i = \hat{p}(x_i)$ (5). D statistic value play a role, while determination of the in harmony goodness.

In order to determine the importance of an independent variable,

where this independent variable exists and does not exist

D values are compared in cases.

Due to the whether the independent variable exists or not change the emerging change in D.

Expressed in, $G=D$ (Reduced model) - D (Whole model) (5,26).

Interpretation of coefficients

For the interpretation of coefficients in logistic regression ‘odds ratio’s’ are utilized. Odds Ratio (Ω), The dividing of the calculated for $x=1$ odds value to calculated for calculated $x=0$ the odds value. According to this odds ratio;

$$\text{Writable as this; } \Omega(1,0) = \frac{P(1)/[1 - P(1)]}{P(0)/[1 - P(0)]} \quad (5,27)$$

Accordingly, logistic regression the argument is binary and it is in the case of coding as 0, 1 odds ratio (5,24).

It is expressed as; $\Omega = e$ (28,29)

In determining the goodness of harmony Hosmer Lemeshow \hat{C} test statistic is used and ‘2m’ can be calculated as (m: risk group). \hat{C} statistic is t-2 shows that of degrees of freedom ki kare distribution (16) .

Determination of goodness of fit

In determining the goodness of harmony Hosmer Lemeshow

C test statistic is used and ‘2m’ can be calculated as (m: risk group).

C statistic is t-2 shows that of degrees of freedom ki kare distribution.

$$\hat{C} = \sum_{m=1}^t \left[\frac{(g_{1m} - b_{1m})^2}{b_{1m}} + \frac{(g_{0m} - b_{0m})^2}{b_{0m}} \right] \quad (16)$$

Logit is the natural logarithm of the Odds ratio and odds ratio is asymmetric. Taking its natural logarithm; It is converted to symmetrical. Logistic coefficients (logistic) are the equivalent of the ‘coefficient b’ in the linear regression analysis. The packet programs give the standard error of the coefficient b, the Wald statistics for significance, the odds ratio and the confidence interval of the odds ratio. In multivariable methods, the calculation of the coefficients from the original data is more complex than can be conveniently performed by hand. The calculation of the coefficients for logistic models involves equations that cannot be solved

explicitly but can be solved by an iterative procedure, easily expressed in computational form, and now widely available in statistical software packages. The quality of the regression analysis depends heavily on researchers understanding the assumptions inherent in the method and following principles developed to ensure their sound application (30). In the varicose veins, Trendelenburg’s proposal implicating has received wide acceptance in the late 1800s (31). But on the other hand varicose veins are common and many affected peoples remain without any symptom, just only a minority present for treatment. Consequently, population-based surveys of these venous disorders are rare, and usually restricted to a few subsets. To our knowledge, this study is the first to report the examined varicose vein disease risk factors in the young adult population with the comparison different statistical methods. Clinical manifestations are vein-related skin trophic changes, ranging from pigmented dermatitis to lipodermatosclerosis, white atrophy, and leg ulcers, pitting ankle edema and symptoms attributable to venous dysfunction, such as aching, pain, congestion, skin irritation, and muscle cramps (32). Community-based studies show that on average 15% of men and 25% of women have visible varicose structures (33). In one of the recent studies conducted in 2018, it was reported that venous insufficiency was found in approximately 50.91% of cases with PVI and chronic deep venous thrombosis. Unfortunately it is medically obvious that this is an important risk factor for embolism and mortality (34). Early detection is essential in the treatment of varicose veins and it can prevent further complications. Thus, correct management of varicose veins need to accurate identification of the source of superficial venous incompetence. Treatment, especially tailored to abolish of venous reflux, should relieve any symptoms attributable to superficial venous incompetence, as well as impede complications and ameliorate cosmesis. Pakdemirli A et al. (35) had stated that mesenchymal stem cells (MSCs) are a type of adult stem cell consisting of a heterogeneous subset of stromal stem cells that can be isolated from adult tissues. Additionally thet had stated that folic acid is another important contributor to tissue regeneration and repair, which affects the synthesis of some building block molecules used for wound healing. On the other side Athanerey A et al. (36) they had stated that mesenchymal stem cells (MSC) are capable and proved of accelerating wound healing in vivo and their study with human chronic wounds is currently awaited especially as venous leg ulcers wounds. In this point we too think that especially thanks to early diagnosis maybe without any invasive venous leg ulcers process this can be the more slowly slower with mesenchymal stem cells (MSC) by

powered by folic acid. Without any invasive venous leg ulcers, this pathologic process can be slowing and maybe stopping. However, in order to reach these conclusions, we would like to emphasize that the statistical methods chosen especially in medical studies should be accurate and complete.

The optimal outcome is low morbidity, low recurrence rates and, if possible, a short recovery time (37). Numerous risk factors related to genetic, lifestyle, and physiological characteristics have been suggested as having a contributing role in the development of varicose veins. Those attracting considerable interest include prolonged standing or sitting, obesity, constipation, pregnancy, family history of varicose veins, and a personal history of thrombosis (38). Cornu-Thenard et al. (29) conducted a study in which 67 patients with varicose veins and their parents were compared with 67 non-symptomatic (control) patients and their parents (39). Our results too indicated that family history was a contributing factor in the occurrence of varicose veins, with 2.62 ratio ($p < 0.04$). Additionally, family history was found to be the most influential factor in the development of varicose veins. Furthermore correlation between cigarette smoking and varicose veins was found among men in the Musil D et al. (40) found that there had been declared a risk factor for venous clearance in cigarettes in 2016. Smoking contributes to a myriad of health problems, including high blood pressure, known to cause varicose veins. Significantly, in our study, smoking was confirmed as the risk factor, with 2.1 odds ratio ($p < 0.02$). Additionally; The standing had been posited to be associated with the development of varicose veins too. In another population-based study showed that long-term sitting or standing shows an important role in lifestyle not only in varicose veins but also in the pathogenesis of venous symptoms with similar risk factors (41). In this study, prolonged standing was found another influential factor in the development of varicose veins, with the odds ratio of 1.83 ($p < 0.03$). Another factor examined in pertinent studies was diet. Cleave (42) was the first to postulate that a diet deficient in fiber-rich foods contributes to the development of varicose veins. He hypothesized that the load of stagnant cecum causes compression of the iliac veins. Burkitt (37) expanded on this work, claiming that constipation and the resultant straining during defecation cause an increase in intra-abdominal pressure, which repeated over time, leads to vein dilation. In our study, constipation was also a significant factor in increasing the risk of primary venous insufficiency, with the odds ratio of 1.74 ($p < 0.04$). Siddharth Mishra and colleagues (38) have found a higher rate of urban lifestyle in the development of varicose veins (62% vs 38%). In

our study, although we found the urban lifestyle to be effective in the development of varicose veins in the univariate analysis, we found that the urban lifestyle was not a risk factor in the development of varicose veins due to multivariate logistic regression analysis [1.73 odds ratio ($p = 0.07^*$)]. CVI may start early in life and progress over time. For example, 10% of schoolchildren aged between 10 and 12 years that took part in the Bochum study (43) had slight varicose veins. In this study focusing on young male population in their twenties, we have shown a strong relationship between early development of varicose veins and the examined risk factors like longstanding, smoking, family story and constipation. Although urban life style was found as a risk factor in results of univariate analysis for development early varicose veins etiopathogenesis; In the next step statistical analysis with multipl binary logistic regression, it was found not significant as statistically. Stocking K et al. (44) have underlined the importance of the medical statistics with the power and precision in trials and meta-analyses with their a review article in 2019. Furthermore Baveja CP and Aggarwal P. had been stated that no study in medical science could be completed without being dependent on statistical principles, additionally they that misinterpretation of the statistical tests cause of the mis results and misinterpretation (45). Zhou J et al. (46) in their study in construction of a logistic regression model for patients; They had stated that according to the results of univariate analysis, the multivariate analysis was performed to determine the independent prognostic factors and construct a LRM. For univariate statistic results Bircan H. (5) too had stated, even if any results was found important in the univariate model, the variables which are not significant in the multivariate regression model should be excluding from the model and thus the final model should be obtained with this way. Additionally in 2019, Sunderland KM et al. (47) conducted had claim that insufficiency of the univariate analysis in the utility of multivariate outlier detection techniques for data quality evaluation in large studies. In first part of the study with univariate analysis; We have identified five critical risk factors in etiopathogenesis of primary chronic venous disease. On the other hand; We have identified four critical risk factor in etiopathogenesis of primary chronic venous disease. Urban factor was not detected as a risk factor in multiple regression. In this study, we see the importance of statistics and mathematics in medical studies. We found five different risk factors in the univariate analysis of our statistical application. However, in multi-logistic regression results, where independent risk factors were evaluated together in advanced statistical analysis, we found that urban lifestyle, which we found not to have

a reliability level of $p < 0.05$, was excluded from the risk factors. As a result of this study; We believe that the analysis of multivariate risk factors should be kept in mind that the analyzes that contain only univariate analysis methods are not sufficient and that statistics that ignore the effect of each variable on the other may cause very bad clinical interpretations. If we determine our medical practice and control and policies according to based on first statistical part of this study, we see that an extra wasted time, effort and money will be. Our data also show that these four risk factors precede further complications and can thus assist in increasing the patient's awareness of the disease progress. On the other hand; Wrongly chosen statistical methods are creates resource of the wrong results and unfortunately this too source for wrong medical comments and treatments or preventive precautions.

CONCLUSION

The choice of the statistical method has critical important. Due to the with the wrong choice occurrence of the wrong results can be cause of the occurrence of the wrong medical bias. According to the results of multiple logistic regression results; The urban lifestyle is not effective in the development of lower extremity varicose veins whereas we believe that varicose veins, especially constipation, smoking, and long-term standing risk factors can be decreased by preventive medical measures and prevent further serious complications, such as cellulitis, venous stasis ulcers or individual discomfort and disabilities.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of T.C. Ministry of Health, Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital (Permission granted /date-TUEK: 04/07/2019, Number of meeting: 11, Decision no: 90057706-799).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

- Köklü N, Büyüköztürk Ş, Çokluk –Bökeoğlu Ö. Sosyal bilimler için istatistik. 2. Baskı. Pegem A Yayıncılık, 2007.
- Arıcan E. Moleküler biyolojide kullanılan biyoistatistiksel yöntemler. file:///C:/Users/user/ Downloads /biyoistatistik_1_1.pdf.2017. Erişim Tarihi: 08.05.2017.
- Belle GV, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley T. Biostatistics: A methodology for the health sciences. 2st ed. John Wiley-Sons; 2010; 552-61.
- Taşdelen B, Kanık EA. Sağlık araştırmalarında biyoistatistiksel yöntemlerin doğru kullanımı ve sunumu. Mersin Univ. Sağlık Bilimleri Derg 2009; 1: 1-13.
- Bircan H. Lojistik regresyon analizi: Tıp verileri üzerine bir uygulama. Kocaeli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Derg 2001; 2: 185-208.
- Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. Br J Surg 1994; 81: 167-73.
- Rabe E, Partsch H, Jünger M, et al. Guidelines for clinical studies with compression devices in patients with venous disorders of the lower limb. Eur J Vasc Endovasc Surg 2008; 35: 494-500.
- Cannon J, Rajakaruna G, Dyer J, Carapetis J, Manning L. Severe lower limb cellulitis: defining the epidemiology and risk factors for primary episodes in a population-based case-control study. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 1089-94.
- Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J Vasc Surg.1995; 21: 635-45.
- Robertson L, Evans C, Fowkes FG. Epidemiology of chronic venous disease. Phlebology 2008; 23: 103-11.
- Carradice D. Superficial venous insufficiency from the infernal to the endothermal. Ann R Coll Surg Engl 2014; 96: 5-10.
- Öncü Öner T, Can Ş. Sağlıkta biyoistatistiksel uygulamalar. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fak Derg 2018; 3: 39-45.
- Vollmer RT. Multivariate statistical analysis for pathologists. Part I, The logistic model. Am J Clin Pathol 1996; 105: 115-26.
- Lemeshow S, Hosmer DW. Logistic regression. In: Armitage P, Colton T, Eds. Encyclopedia of Biostatistics. New York: J. Wiley, 1998. p. 2316-27.
- Glantz SA, Slinker BK. Primer of applied regression and analysis of variance. New York: McGraw-Hill, Inc., 1990. ISBN:0070234078.
- Hosmer WD, Lemeshow S, Klar J. Goodness of fit testing for multiple logistic regression analysis when the estimated probabilities are small. Biometrical J 1988; 30: 911-24.
- Robert G, Rao JNK, Kumar S. Logistic regression analysis of sample survey data. Biometrika 1987; 74: 1-12.
- Şahin M, Efe E. Lojistik regresyon yöntemi ile doğum ağılığına etki eden faktörlerin belirlenmesi. Black Sea J Health Sci 2018; 1: 22-7.
- Chatfield C, Collins A. Introduction to Multivariate Analysis. Chapman & Hall, London, 1992.
- Gibbons RD, Hedeker D. Random effects probit and logistic regression models for three-level data. Biometrika 1997; 53: 1527-37.
- Scott A, Wild CJ. Fitting logistic regression models in stratified case-control studies. Biometrics 1991; 47: 497-510.
- Feinstein AR. Multivariable analysis: an introduction. New Haven, CT: Yale University Press, 1996.
- Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Tsiatis A, Samet J. Statistics for Biology and Health. Logistic Regression A Self-Learning Text. 2 st ed. With Contributions by Erica Rihl Pryor 2002; 102-24.

24. Imai K, Enamorado T. POL572 Quantitative Analysis II Spring 2016; 63-5.
25. Van Doornmalen JPCM, Kopinga K. Temperature dependence of F-, D- and z-values used in steam sterilization processes. *J Applied Microbiol* 2009; 107: 1054-60.
26. Cox DR, Snell ES. *Analysis of Binary Data*. 2nd ed. Chapman and Hall, London. 1989.
27. Jerome C. Joint dependence of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and systolic blood pressure: a discriminant function analysis. *Fed Proc* 1962; 21: 58-61.
28. Korkmaz M, Güney S, Yiğiter ŞY. The importance of logistic regression implementations in the Turkish livestock sector and logistic regression implementations/fields. *J Agric Fac HRU* 2012; 16: 25-36.
29. Frasin BA. Coefficient bounds for certain classes of bi-univalent functions. *Hacettepe J Mathematics Statistics* 2014; 43: 383-9.
30. Bagley SC, White H, Golomb BA. Logistic regression in the medical literature: Standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 979-85.
31. Trendelenburg F. "Über die Unterbindung der Vena saphena magna bei Unterschenkelvaricen". [Brun's] *Beiträge zur Klinischen Chirurgie* 1891; 7: 195-210.
32. Scott TE, Lamorte WW, Gorin DR, et al. Risk factors for chronic venous insufficiency: A dual case-control study. *J Vasc Surg* 1995; 22: 622-8.
33. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FGR. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999; 318: 353-6.
34. Tolu İ, Durmaz MS. Frequency and significance of perforating venous insufficiency in patients with chronic venous insufficiency of lower extremity. *Eurasian J Med* 2018; 50: 99-104.
35. Pakdemirli A, Toksöz F, Karadağ A, Mısırlıoğlu HK, Başpınar Y, Ellidokuz H, Açıkgöz O. Role of mesenchymal stem cell-derived soluble factors and folic acid in wound healing. *Turk J Med Sci* 2019; 49: 914-21.
36. Athanery A, Patra PK, Kumar A. J. Mesenchymal stem cell in venous leg ulcer: An intoxicating therapy. *Tissue Viability* 2017; 26: 216-23.
37. Burkitt DP. Varicose veins, deep vein thrombosis and hemorrhoids: Epidemiology and suggested aetiology. *Br Med J* 1972; 2: 556-61.
38. Mishra S, Ali I, Singh G. A study of epidemiological factors and clinical profile of primary varicose veins. *Med J Dr. DY Patil University* 2016; 9: 617-21.
39. Cornu-Thenard A, Boivin P, Baud JM, De Vincenzi I, Carpentier PH. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 318-26.
40. Musil D, Kaletova M, Herman J. Vasa. Risk factors for superficial vein thrombosis in patients with primary chronic venous disease. *Vasa* 2016; 45: 63-6.
41. Yun MJ, Kim YK, Kang DM, et al. A study on prevalence and risk factors for varicose veins in nurses at a university. *Hospital Saf Health Work* 2018; 9: 79-83.
42. Cleave TL. The neglect of natural principles in current medical practice. *J R Nav Med Serv* 1956; 42: 55-83.
43. Schultz-Ehrenburg U, Weindorf N, Von Uslar D, et al. Prospektive epidemiologische Studie über die Entstehungsweise der Krampfader bei Kindern und Jugendlichen (Bochumer Studie I und II). *Phlebol Proktol* 1989; 18: 3-11.
44. Stocking K, Wilkinson J, Lensen S, Brison DR, Roberts SA, Vail A. Are interventions in reproductive medicine assessed for plausible and clinically relevant effects? A systematic review of power and precision in trials and meta-analyses. *Hum Reprod* 2019; 34: 659-65.
45. Baveja C P, Aggarwal P. Statistical analysis of microbiological diagnostic tests. *Indian J Med Microbiol* 2017; 35: 184-93.
46. Zhou J, Li Q, Gong G, Gong H, Hou Z. Analysis of prognostic factors and construction of a logistic regression model for patients with drug-induced liver failure. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban=J Central South Univ Med Sci* 2018; 43: 1337-44.
47. Sunderland KM, Beaton D, Fraser J, et al. The utility of multivariate outlier detection techniques for data quality evaluation in large studies: an application within the ONDRI Project. *Manuel Montero-Odasso. BMC Medical Research Methodology* 2019; 19: 1-16.

The level of anxiety and depression in patients admitted to an infertility clinic

Bir infertilite kliniğine başvuran hastalarda anksiyete ve depresyon düzeyleri

 Tuğba Gürbüz¹,  Nefise Tanrıdan Okçu²,  Oya Gökmen³,  Ece Orhon⁴

¹Medistate Hospital, Gynecology and Obstetric Clinic, İstanbul, Turkey

²Adana City Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic, Adana, Turkey

³Medistate Hospital, Gynecology and IVF Clinic, İstanbul, Turkey

⁴Acıbadem Kadıköy Hospital, Psychiatry Clinic, İstanbul, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Gürbüz T, Tanrıdan Okçu N, Gökmen O, Orhon E. The level of anxiety and depression in patients admitted to an infertility clinic. J Health Sci Med 2020; 3(3): 240-244.

ABSTRACT

Aim: Infertility affects women biologically, psychologically and socially and as a result, it decreases the quality of life. The aim of this study was to investigate the effect of infertility on anxiety and depression in women.

Material and Method: The study was planned as an observational study. Patients who were diagnosed as infertile and were admitted to Medistate Hospital Obstetrics, In Vitro Fertilization outpatient clinic, Adana City Training and Research Hospital, and Obstetrics and Gynecology outpatient clinic between May and November 2019 were included in the study. The inclusion criteria were the patients who had been diagnosed as infertility for at least one year. A questionnaire including 'Beck Anxiety Inventory' and "Beck Depression Inventory" was completed with the face-to-face interview technique by volunteer infertile women who met the inclusion criteria.

Results: The study was completed with 200 volunteer infertile patients. According to the depression score, 60 (30%) of the participants were normal, 84 (42%) had mild, 40 (20%) had moderate and 16 (8%) had severe depression. According to the anxiety score, 72 (36%) of the participants were normal, 78 (39%) had mild, 32 (16%) had moderate and 18 (9%) had severe anxiety.

Conclusion: Increased depression and anxiety scores should be considered in infertile patients. Further studies are needed to indicate which type of psychological treatment is more effective at the individual level.

Keywords: Infertility, depression, anxiety, psychological treatment

ÖZ

Amaç: İnfertilite kadını biyolojik, psikolojik ve sosyal açıdan olumsuz etkileyen ve sonuç olarak yaşam kalitesini düşüren bir durumdur. Bu çalışma ile infertilitenin kadınlarda anksiyete ve depresyon gelişmesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma gözlemsel çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Özel Medistate Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Tüp Bebek Polikliniği'ne ve Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Mayıs-Kasım 2019 arasında başvuran, infertilite tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri en az bir yıldır çocuk sahibi olmak isteyen ve infertilite tanısı almış hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya alınma kriterlerine uygun gönüllü infertil kadınlar tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile "Beck Anksiyete Ölçeği" ve "Beck Depresyon Envanteri" içeren anket formu dolduruldu.

Bulgular: Çalışma 200 gönüllü infertil hasta ile tamamlandı. Depresyon skorlarına göre 60 (%30) hastanın skoru normal aralıkta, 84 (%42) hastanın hafif, 40 (%20) hastanın orta seviyede ve 16 (%8) hastanın ciddi depresyonu mevcuttu. Anksiyete skorlarına göre 72 (36%) hastanın skoru normal aralıkta, 78 (%39) hastanın hafif, 32 (%16) hastanın orta ve 18 (%9) hastanın şiddetli anksiyetesi mevcuttu.

Sonuç: İnfertil hastalarda artan depresyon ve anksiyete skorlarına dikkat edilmelidir. Bireysel seviyede hangi psikolojik tedavi tipinin daha etkili olduğunu bildiren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, depresyon, anksiyete, psikoterapi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Tuğba Gürbüz, Medistate Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Rüzgarlıbahçe Mah. Cumhuriyet Cad. No:34, İstanbul, Türkiye

E-mail / E-posta: drtgurbuz@hotmail.com

Received / Geliş: 04.03.2020 **Accepted / Kabul:** 10.05.2020



INTRODUCTION

Infertility is defined as the absence of pregnancy despite 1 year of unprotected intercourse. The prevalence of infertility was found by about 8.1% in the study done in Turkey (1). The inability to have children adversely affects couples worldwide. Infertility affects women biologically, psychologically and socially and as a result, it decreases the quality of life (2). The studies show that infertile couples experience some psychological disorders such as lack of sexual satisfaction, lack of marital satisfaction, impaired relationships particularly between couples, lack of loss of confidence about sex and sexual intercourse, anger, negative emotional effects, etc. (3-6).

Therefore, it is discussed that infertile couples should be provided with appropriate counseling services by healthcare professionals to keep the biopsychosocial health in the diagnosis and treatment process. Early diagnosis and the evaluation of depression in infertile patients is important both for the success of the treatment and for the health of the patient (7). The aim of this study was to investigate the effect of infertility on anxiety and depression among the infertile women.

MATERIAL AND METHOD

The study was planned as an observational study. Patients who were diagnosed as infertile and were admitted to Medistate Hospital Obstetrics and In Vitro Fertilization (IVF) outpatient clinic and Adana City Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology outpatient clinic between May and November 2019 were included in the study. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Research Ethics Committee of Beykoz University (Permission granted / CAAE number: 2019/30.9, Decision no: 2).

All patients were selected randomly. The inclusion criteria included the patients who had been diagnosed as infertility for at least one year. The exclusion criteria included smoking, thyroid disease, diabetes mellitus, hypertension, and the patients with comorbidities. A questionnaire including 'Beck Anxiety Inventory (BAI)' and "Beck Depression Inventory (BDI)" was completed through face-to-face interview technique by volunteer infertile women who met the inclusion criteria.

Beck Depression Inventory

The BDI scale includes 21 items. The total score ranges from 0 to 63 points. It is used to evaluate the severity of depression in clinical use. 0-10 points indicate no depression, 11-17 points indicate mild depression, 18-29 points indicate moderate depression and 30-63 points indicate severe depression. BDI Turkish validity and reliability study was conducted by Hisli in 1988 with Cronbach Alfa internal consistency values of 0.74 (8).

Beck Anxiety Inventory

The BAI is a clinical scale containing 21 items. It was developed by Beck, Epstein, Brown, and Steer in 1988 to measure anxiety levels (9). The total score ranges from 0 to 63 points. BAI Turkish validity and reliability study was conducted by Ulusoy et al. (10) in 1993 with Cronbach Alfa internal consistency values of 0.81. BAI: 0-7 minimal 8-17 points indicate mild level, 18-24 points indicates a moderate level, and above 25 indicates severe anxiety.

Statistical Analysis

SPSS statistical package program for Windows (Statistical Package for Social Sciences, version 16.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) was used to evaluate the study results. Percent and average calculations in descriptive statistics, chi-square analysis of the relationship between dependent and independent variables, Student t and Mann-Whitney U test, One Way Analysis of Variance (One Way ANOVA), Pearson correlation analysis and multiple regression analysis methods were used. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Four-hundred patients were diagnosed with infertility at the Medistate Hospital Gynecology and IVF outpatient clinic and Adana City Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics outpatient clinic between May and November 2019. 150 patients were excluded due to smoking and 40 patients were excluded due to additional systemic disease. Ten infertile patients did not want to participate in the study. The study was completed with 200 volunteer infertile patients.

Fifty-four (27%) of the participants were 29 years old below, 78 (39%) were between 30 and 35 years and 68 (34%) were 36 years above. According to body mass index, 74 (37%) of the participants were normal, 108 (54%) were overweight and 18 (9%) were obese (**Table 1**). 142 patients (71%) had infertility between 1 and 3 years, 52 patients (26%) had 3-5 years and 6 patients (3%) had infertility for 5 years above (**Table 2**). According to education level, 12 (6%) of the participants had primary, 44 (22%) had secondary, 74 (37%) had high school and 70 (35%) had university degrees.

Table 1. Distribution of age groups and body mass index of patients

Age (year)	Number (n)	Percentage (%)
≤ 29	54	27.0
30-35	78	39.0
≥ 36	68	34.0
BMI		
18.5-24.9	74	37.0
25-29.9	108	54.0
30-39.9	18	9.0

Table 2. Distribution of Infertility Duration of Patients

Duration of Infertility	Number (n)	Percentage (%)
1-3 year	142	71.0
3-5 year	52	26.0
5 years and up	6	3.0

Of the participants, 160 (80%) had positive and 40 (20%) had negative emotions for treatment, 14 (7%) of the participants were positive and 186 (93%) were negative to the idea of adoption.

According to the depression score, 60 (30%) of the participants were normal, 84 (42%) had mild, 40 (20%) had moderate and 16 (8%) had severe depression (Table 3). According to the anxiety score, 72 (36%) of the participants were normal, 78 (39%) had mild, 32 (16%) had moderate and 18 (9%) had severe anxiety (Table 4). A statistically significant relationship was found between the mood and anxiety scores of the patients during the treatment process (p <0.05) (Table 5). There was a statistically significant relationship between depression scores and anxiety scores (p <0.05) (Table 5).

Table 3. Distribution of Beck Depression Inventory of Patients

Depression Score	Number (n)	Percentage (%)
0-10 (normal)	60	30.0
11-17 (mild)	84	42.0
18-29 (moderate)	40	20.0
30-63 (severe)	16	8.0

Table 4. Distribution of Beck Anxiety Inventory of patients

Anxiety Score	Number (n)	Percentage (%)
0-7 (minimal)	72	36.0
8-17 (mild)	78	39.0
18-24 (moderate)	32	16.0
25-63 (severe)	18	9.0

DISCUSSION

In the present study, 200 infertile patients voluntarily participated. Our study shows that 42% of the patients admitted to our clinic due to infertility had mild depression level, 20% had moderate and 8% had severe depression level. Mild anxiety level has been found in 39% of the patients. Sixteen percent had moderate and 9% had severe anxiety. There was also significant relationship between the mood and anxiety scores of the patients during the treatment process and significant relationship was found between depression scores and anxiety scores.

Infertility is found in approximately 10% of the community and most of these patients seek assisted reproductive technology (ART) for pregnancy (11). Pinar et al. (2) reported that the probability of depression and anxiety increased in patients with infertility. Pinar et al. (12) showed the infertile group had symptoms of anxiety and depression and that 35% of the infertile group had

Table 5. The Correlation Variables

Age	Correlation	1.000	-0.009	0.726*	0.137	0.223*	0.117	-0.075	0.080	0.035
	p Value	.	0.931	0.001	0.173	0.026	0.248	0.457	0.430	0.732
BMI	Correlation	-0.009	1.000	0.047	0.270*	0.002	0.157	-0.224*	0.155	0.233*
	p Value	0.931	.	0.645	0.007	0.982	0.119	0.025	0.125	0.020
Marriage Period	Correlation	0.726*	0.047	1.000	0.117	0.131	0.060	-0.152	0.186	0.114
	p Value	0.001	0.645	.	0.245	0.194	0.550	0.132	0.064	0.257
Duration of Infertility	Correlation	0.137	0.270*	0.117	1.000	-0.005	0.054	-0.101	0.036	0.148
	p Value	0.173	0.007	0.245	.	0.964	0.592	0.320	0.719	0.141
Education Status	Correlation	0.223*	0.002	0.131	-0.005	1.000	-0.008	-0.077	-0.134	-0.035
	p Value	0.026	0.982	0.194	0.964	.	0.935	0.444	0.183	0.732
Sense for Treatment	Correlation	0.117	0.157	0.060	0.054	-0.008	1.000	0.039	0.190	0.221*
	p Value	0.248	0.119	0.550	0.592	0.935	.	0.699	0.058	0.027
The idea of Adoption	Correlation	-0.075	-0.224*	-0.152	-0.101	-0.077	0.039	1.000	-0.019	-0.074
	p Value	0.457	0.025	0.132	0.320	0.444	0.699	.	0.852	0.464
Depression Score	Correlation	0.080	0.155	0.186	0.036	-0.134	0.190	-0.019	1.000	0.339*
	p Value	0.430	0.125	0.064	0.719	0.183	0.058	0.852	.	0.001
Anxiety Score	Correlation	0.035	0.233*	0.114	0.148	-0.035	0.221*	-0.074	0.339*	1.000
	p Value	0.732	0.020	0.257	0.141	0.732	0.027	0.464	0.001	.

*p<0.05 statistically significant

no symptoms of depression while 25% had a “mild” level of symptoms, and 40 % showed a “medium” depression level. 62.5% of the infertile women had “mild” anxiety, while 25% had “medium” and 12.5% had “severe” anxiety. There was also positive correlation between anxiety and depression among the infertile women. In the study by Yassa et al. (13), anxiety rate was reported as 57.5 % in infertile patients. In infertile patients, the prevalence of anxiety was reported to be 79% in a study conducted in Pakistan, and 69% in a Spain study (14,15). In our study, the anxiety was found in 64% of the patients (39% had mild, 16% had moderate and 9% had severe anxiety) in accordance with the literature.

In the study by Yassa et al. (13), the rate of depression in patients who underwent ART was reported as 42.5% and 70% in the study conducted in Pakistan (14,15). In our study, the rate of depression in infertile patients was 70%. The different results in these studies may be due to varying degrees of cultural separation and social pressure in different countries.

Since the pregnancy rate in a single ART cycle is approximately 25%, many couples have negative cycles and continue treatment again (16). Psychosocial effects on patients increase as the duration of infertility diagnosis and treatment increases (17). In the current meta-analysis, it was found that depression and anxiety rates increased as a result of ART failure and depression decreased as a result of successful ART (18).

In meta-analyses conducted by Matthiesen et al. (19) (2011) and Purewall et al. (20) (2017), it was reported that high baseline depression and anxiety scores before ART treatment would have negative effects on pregnancy outcomes. Boivin et al. (21) (2011) stated that baseline anxiety and depression scores had no negative effect on ART results. Purewall et al. (22) (2018) reported that changes in anxiety and depression scores in the baseline and treatment process had no effect on ART results. In the current review and meta-analysis, the importance of psychosocial support in couples who have failed ART results was emphasized (23). The ESHRE Infertility Declaration recommended that infertility centers should provide psychosocial and emotional support for patients (24). In a recent randomized controlled trial, brief mindfulness intervention has been reported to reduce depression and improve sleep quality in infertile patients (25).

A study by Karaca et al. (26) showed that global average stress level of the participating women (171.53 ± 33.61) was higher than the standard average stress level (134.4 ± 33.8) indicating that that women under the study had infertility -related stress which is above the average stress level. This is not consistent with our study results.

Benli et al. (27) found no difference between fertile and infertile women in terms of depression and anxiety. Benli also found that the total scores of those who had a negative feeling about the treatment process in infertile women and those who thought it had a negative effect on the life of infertility, the total scores of depression and anxiety, and the total scores of depression among those who did not have support during the treatment process were found to be negatively high ($p < 0,05$) which is consistent with our study that found significant relationship between the mood and anxiety scores of the patients during the treatment process.

Unal et al. (12) found that women were more adversely affected by infertility with increase of their age, duration of desire to have a child and duration of marriage while our study showed that 68% of the infertile women had depression and 64% of the infertile women had anxiety.

Karlıdere et al. (28) found that Turkish women under ICSI or IVF treatment had depressive symptoms without clinical depression, state anxiety within a normal range and high trait anxiety. Outcomes of the infertility treatment could be predicted by the severity of the depressive symptoms and trait anxiety levels among the infertile women while our study showed that 68% of the infertile women had depression (42% with mild depression level, 20% with moderate and 8% with severe depression level) and 64% of the infertile women had anxiety.

Gulseren et al. (29) found that the group of patients who had pregnancy after three months showed significantly decreased levels of anxiety and depression than the group of patients who did not achieve.

This study has some limitations. One of the limitations of the study is that it is not enough to have only depression and anxiety scale to determine the level. Normal healthy people also have depression and anxiety. The important thing is to see whether this is at the level of disorder. This is used in DSM or ICD. The use of DSM and ICD is a significant limitation. One of the other limitations of the study is that the scales have been applied by obstetrician not a psychologist or a psychiatrist.. One of the other limitations is that a healthy control group is absent in our study. However, the number of volunteers included in the study was appropriate for the assessment of depression and anxiety rates.

CONCLUSION

Increased depression and anxiety scores should be considered in infertile patients. In infertility clinics, patients should be evaluated by professionals in terms of their mental health status and appropriate psychological counseling should be provided. Further studies are needed that indicate which type of psychological treatment is more effective at the individual level.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Research Ethics Committee of Beykoz University (Permission granted /CAAE number: 2019/30.9, Decision no: 2).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

- Sarac M, Koc I. Prevalence and risk factors of infertility in turkey: evidence from demographic and health surveys, 1993-2013. *J Biosoc Sci* 2018; 50: 472-90.
- Pinar G, Zeyneloglu HB. Quality of life, anxiety and depression in Turkish women prior to receiving assisted reproductive techniques. *Int J Fertil Steril* 2012; 6: 1-12.
- Cwikel J, Gidron Y, Sheiner E. Psychological interactions with infertility among women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 126-31.
- Damti OB, Sarid O, Sheiner E, et al. Stress and distress in infertility among women. *Harefuah* 2008; 147: 256-60.
- Droszol A, Skrzypulec V. Depression and anxiety among Polish infertile couples--an evaluative prevalence study. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009; 30: 11-20.
- Cousineau T, Domar A. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21: 293-308.
- Jafarzadeh-Kenarsari F, Ghahiri A, Zargham-Boroujeni A, Habibi M. Exploration of the counseling needs of infertile couples: A qualitative study. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2015; 20: 552.
- Hisli N. A study on validity and reliability test of the Beck Depression Scale. *J Psychol* 1988; 6: 118-22.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56: 893-7.
- Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother* 1998; 12: 163-72.
- Farquhar , Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD010537.
- Unal S, Kargin M, Akyüz A. Factors that psychologically affect infertile women. *TAF Prev Med Bull* 2010; 9: 481-6.
- Yassa M, Arslan E, Gulbahar DS. Effects of infertility treatment on anxiety and depression levels. *Cukurova Med J* 2019; 44: 410-5.
- Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility; a case control study. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 1340-3.
- Guerra D, Llobera A, Veiga A, Barri P. Psychiatric morbidity in couples attending a fertility service. *Human Reprod* 1998; 13: 1733-6.
- Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15: 6.
- Noorbala AA, Ramazanzadeh F, Malekafzali H, et al. Effects of a psychological intervention on depression in infertile couples. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 248-52.
- Milazzo A, Mnatzaganian G, Elshaug AG, Hemphill SA, Hiller JE, Astute Health Study Group. Depression and anxiety outcomes associated with failed assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0165805.
- Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum. Reprod* 2011; 26: 2763-76.
- Purewal S, Chapman SCE, van den Akker OBA. A systematic review and meta-analysis of psychological predictors of successful assisted reproductive technologies. *BMC Res Notes* 2017; 10: 711.
- Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: metaanalysis of prospective psychosocial studies. *BMJ* 2011; 342: d223.
- Purewal S, Chapman SCE, van den Akker OBA. Depression and state anxiety scores during assisted reproductive treatment are associated with outcome: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 646-57.
- Gameiro S, Finnigan A. Long-term adjustment to unmet parenthood goals following ART: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 322-37.
- Gameiro S, Boivin J, Dancet E, et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod* 2015; 11: 2476-85.
- Bai CF, Cui NX, Xu X, et al. Effectiveness of two guided self-administered interventions for psychological distress among women with infertility: a three-armed, randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2019; 34: 1235-48.
- Karaca A, Ünsal G. Stress level of infertile women due to infertility and effective factors. *J Educ Res Nurs* 2015; 12: 126-32.
- Benli S. Depression And Anxiety Status and Associated Factors in Infertile Women. Master's Thesis. Selcuk University Institute of Health Sciences, Department of Nursing. 2010, Konya.
- Karlıdere T, Bozkurt A, Özmenler KN, Özşahin A, Kucuk T, Yetkin S. The influence of emotional distress on the outcome of in-vitro fertilization (IVF) and/or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment among infertile Turkish women. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008; 45: 55-64.
- Gulseren L, Cetinay P, Tokatlioglu B, et al. Depression and anxiety levels in infertile Turkish women. *J Reproduct Med* 2006; 51: 421-6.

Alerjik rinit ve astım olan hastalarda prick testi sonuçlarımız

Prick test results in patients with allergic rhinitis and asthma

İ Gülşah Duyuler Ayçin¹, İ Muharrem Bayrak², İ Kenan Çadircı²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları-Alerji ve İmmunoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Duyuler Ayçin G, Bayrak M, Çadircı K. Alerjik rinit ve astım olan hastalarda prick testi sonuçlarımız. J Health Sci Med 2020; 3(3): 245-249.

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda astım ve alerjik rinit tanısı konulmuş on üç yaş üzerindeki hastaların alerjenlere olan duyarlılıkları, total ve spesifik serum immunoglobulin E düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çocuk alerji ve dahiliye bölümüne 1 Ocak 2017 ve 30 Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran alerjik rinit ve astım tanısı almış 133 hastaya uygulanan deri prick testleri ile total ve spesifik serum immunoglobulin E sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 36 (%27,1) erkek, 97 (%72,9) kadın olmak üzere 133 hasta dahil edildi. Çalışma grubunun yaş ortalaması 15,34±1,50 idi. Hastalardan 42'sinde (%31,6) bronşiyal astım, 29'unda (%21,8) alerjik rinit, 61'inde (%45,9) ise alerjik rinit ve bronşiyal astım birlikteliği mevcuttu. Deri prick testlerinde 65 (%48,8) hastada en az bir alerjene hassasiyet tespit edilmiştir. En sık karışık ot poleni (41 [%30,8] hasta) hassasiyeti tespit edilmiştir. Astım ve rinit birlikteliğinde en az bir alerjene karşı pozitiflik sıklığı anlamlı olarak yüksekti (p=0,01) Üç (%2,4) hastada gıda alerjisi tespit edilmiştir. Total serum immunoglobulin E düzeyi ile ev tozu akarları hassasiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,000).

Sonuç: Çalışmamızda en sık karışık ot poleni ve ev tozu akarlarına karşı hassasiyet saptanmıştır. Astım ve rinit birlikteliğinde alerjen pozitifliği sıklığı yüksekti. İklim, çevresel koşullar, sosyoekonomik şartlar bu sonuçlara etki etmiş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Astım bronşiale, alerjik rinit, immunoglobulin E

ABSTRACT

Introduction: In our study, we aimed to evaluate the sensitivity, total and specific serum immunoglobulin E levels of patients over the age of thirteen, who were diagnosed with asthma and allergic rhinitis.

Material and Method: Skin prick tests and total and specific serum immunoglobulin E results of 133 patients with allergic rhinitis and asthma who applied to the department of Child Allergy and Internal Medicine between January 1, 2017 and May 30, 2018 were evaluated retrospectively.

Results: A total of 133 patients (36 (27.1%) male and 97 (72.9%) female) were included in the study. The mean age of the study group was 15.34±1.50. Forty-two patients (31.6%) had asthma bronchiolae, 29 (21.8%) had allergic rhinitis, and 61 (45.9%) had allergic rhinitis and asthma bronchiolae. In skin prick tests, 65 (48.8%) patients had sensitivity to at least one allergen. The most common mixed herb pollen was (41 (30.8%) patients) sensitivity. The prevalence of positivity against at least one allergen in asthma and rhinitis was significantly higher (p=0.01). Food allergy was detected in three (2.4%) patients. A statistically significant relationship was found between total serum immunoglobulin E and house dust mites sensitivity (p=0.000).

Conclusions: In our study, sensitivity to mixed grass pollen and house dust mites was found most frequently. The prevalence of allergen positivity was high in asthma and rhinitis group. Climate, environmental conditions, socioeconomic conditions may have an impact on these results.

Keywords: Asthma bronchiale, allergic rhinitis, immunoglobulin E

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Muharrem Bayrak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Osmangazi Mah. Çat Yolu, Cd, 25240, Yakutiye, Erzurum, Türkiye

E-mail / E-posta: muhabayrak@hotmail.com

Received / Geliş: 27.04.2020 **Accepted / Kabul:** 25.05.2020



GİRİŞ

Atopi kalıtsal olarak yatkınlık olan kişilerde immunoglobulin (Ig) E üretme özelliğinin normal populasyona göre daha çok görüldüğü bir durum olarak tanımlanmaktadır (1). Alerjik rinit ve astım genetik öyküsü olan hastaların çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalıklardır. Alerjik rinit burun mukozasında IgE aracılıklı enflamatuvar bir patolojidir. Bronşiyal astım hava yollarının kronik enflamasyonu ile seyreden, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu ve aralıklarla tekrarlayan bronkospazm gibi birçok solunumsal semptomu yol açan ciddi tedaviler gerektiren solunum yolları hastalığıdır (2). Alerjik rinit ve bronşiyal astım gibi respiratuvar hastalıkların fizyopatolojilerinde ev tozu akarları ve polenler gibi alerjenler yer almaktadır (3).

Atopik hastalıklar çevresel etkenlerin farklılaşması ile dünyada giderek yaygınlaşmaktadır. Bronşiyal astım ve alerjik rinit görülme sıklığının çalışmalarda %3-30 arasında olduğu bildirilmektedir (4). Alerjik hastalıkların tanısında aile öyküsü, anamnez, fizik muayene kadar alerjenler için yapılan deri prick testi ve serum spesifik Ig E düzeyleri de önemli yer tutmaktadır (5). Deri prick testlerinde alerjenler (çayır poleni, ağaç poleni, yabani otlar, hububat poleni, ev tozu akarları, mantarlar, kedi epiteli, köpek epiteli, hamam böceği) araştırılmaktadır (6). Alerjik hastalıklarda deri prick testleri ve spesifik Ig E testlerinin tanısal değerleri özellikle hastaların günümüzdeki güncel ve etkin bir tedavi yöntemi olan immunoterapi için önemli bir yer tutmaktadır (7).

Alerjik deri testleri çevresel, iklimsel ve coğrafi koşullar, sosyoekonomik faktörlere bağlı değişkenlikler göstermektedir. Ayrıca on yaş üstü çocuklarda deri prick testlerinin daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (8). Biz de bu nedenle 13 yaş üstü hastalarda bronşiyale ve alerjik rinit gibi sık görülen alerjik kökenli hastalıkların atopi tanısında deri prick testlerinin ve serum spesifik IgE düzeylerinin tanısal değeri ve literatüre göre farklılıklarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk alerji ve dahiliye polikliniğine 1 Ocak 2017 ve 30 Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran alerjik rinit ve GINA 19 (Global Initiative for Asthma) kriterlerine göre bronşiyal astım tanısı almış on üç yaş üzeri 133 hasta çalışmaya alındı. Bu çalışma, üniversite /yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/17-165 kararı ile etik kurul onayı alındı.

Hastalar alerjik rinit, astım ve alerjik rinit ile bronşiyal astım birlikte bulunan hastalar olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların on beş gün önceden aldığı sistemik tedaviler kesildi (kortikosteroidler, immünsüpresif ajanlar, brokodilatatörler, mast hücre stabilizatörleri, antihistaminikler). Diyabet ve diğer sistemik hastalıkları olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların çeşitli alerjenlere karşı deri prick testleri, total IgE düzeyleri ve spesifik Ig düzeyleri hastaların dosya sisteminden ve elektronik dosya sistemlerinden tetkik sonuçları ve ayrıntılı anamnezleri retrospektif olarak incelendi. Total IgE ve spesifik Ig FEIA (Fluoro enzyme immunoassay) yöntemi ve UNICAP kitleri kullanılarak yapıldı. Yaş aralığına göre total serum IgE düzeyi 7,6-1521 IU/L normal değeri olarak kabul edildi. Ot polenleri, ev tozu akarları, ağaç polenleri, küf, yumurta alerjenlerine karşı serum spesifik IgE bakıldı. Total serum IgE düzeyi 200 IU/L üzerinde olanlar pozitif olarak kabul edildi. Serum spesifik IgE düzeyi <0,35 kUa/L altında olan değerler negatif üstü olan değerler pozitif atopi sonucu olarak kabul edildi. Çalışmamızda eozinofil yüzdesi %6 üzeri olan değerler ve eozinofil sayısı 500 hücre/mcl üzeri olan değerler eozinofili olarak kabul edildi.

Deri Prick Testi

Prick testi Allergopharma (Almanya) adlı firmanın standartlara uygun konsantrasyonları kullanıldı. Negatif örneklere göre 3 mm veya daha yüksek endürasyon alanı pozitif olarak kabul edildi. Test yapılırken entübasyon seti ve ilk yardım malzemeleri, ilaçlar çalışma alanında hazır olarak bulunduruldu.

İstatistiksel Analizler

Veriler SPSS (versiyon 20) programında değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro Wilk testi ile sınıandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımlarının sağlanmasına göre Paired t-testi ve Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İki sürekli değişkenin korelasyonunda normaliteye göre Pearson ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunun 36'sı (%27,1) erkek, 97'si (%72,9) kadın olup yaş ortalaması $15,34 \pm 1.5$ idi. Hastalardan 42'sinde (%31,6) astım bronşiale, 29'unda (%21,8) alerjik rinit, 61'inde (%45,9) ise alerjik rinit ve astım bronşiale birlikteliği mevcuttu. Deri prick testlerinde 65 (%48,8) hastada en az bir alerjene, 30 (%22,5) hastada en az iki alerjene, 13 (%9,7) hastada ise en az üç alerjene hassasiyet tespit edilmiştir. Deri prick testlerinde karışık ot poleni 41 (%30,8) hastada, ev tozu akarları 39 (%29,3) hastada olmak üzere en sık izlenen alerjenlerdi. Ailede atopi öyküsü olan 67 (%50,3) hasta, sigara öyküsü olan 76 (%57,1) hasta mevcuttu.

Total immunoglobulin E düzeyi yüksek olan hasta sayısı 37 (%27,8) olarak tespit edilirken 18 (%13,53) hastada eozinofili saptandı. Bakılan gıdalardan yumurta ve süte karşı hassasiyet izlenmedi. Balık 1 (%0,8), fındık 1 (%0,8), karabiber 1 (%0,8) hastada deri prick testinde hassasiyet izlendi. En az bir alerjene karşı prick testi pozitifliği ile demografik veriler ve alerjenler arasında yapılan istatistiksel incelemede yaş, cinsiyet, tanı, eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. Astım ve rinit birlikteliğinde en az bir alerjene karşı pozitiflik sıklığı ise anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$) (**Tablo 1**). Bazı

alerjenler karşı yapılan spesifik serum IgE testlerinde 35 (%26,1) hastada ot polenlerine, 30 (%22,5) hastada ev tozu akarlarına karşı atopi tespit edildi. Eozinofil sayısı ile ev tozu akarları ($p=0,01$; $r=0,290$), kedi epiteli ($p=0,03$; $r=0,255$) ve köpek epiteli ($p=0,02$; $r=0,270$) gibi alerjenler arasında yapılan korelasyon analizde istatistiksel olarak pozitif bir ilişki saptandı (**Tablo 2**). Total IgE düzeyi ile ev tozu akarları ($p=0,000$; $r=0,455$), küf ($p=0,001$; $r=0,279$), kedi epiteli ($p=0,012$; $r=0,217$), köpek epiteli ($p=0,02$; $r=0,265$), hamam böceği ($p=0,009$; $r=0,226$) yabancı ot ($p=0,041$; $r=0,178$) alerjenleri arasında istatistiksel olarak pozitif anlamlı bir ilişki saptandı (**Tablo 3**).

Tablo 1. Hasta gruplarının demografik özellikleri ve deri prick sonuçları

	Astım	Alerjik Rinit	Astım ve Alerjik Rinit	%	p
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	14 (38,8)	7 (19,4)	15 (41,6)	-	0,64
Kadın	29 (30,0)	22 (22,7)	46 (47,3)	-	
Yaş, ortalama±SD	14,85±1,63	16,01±1,27	15,36±1,4	-	0,97
Ailede atopi, n (%)	20 (29,9)	13 (19,4)	34 (50,7)	-	-
Ailede sigara, n (%)	24 (31,6)	17 (22,4)	35 (46,0)	-	-
Total IgE, Ortanca (IQR*)	60 (22-224)	118 (52-155)	130 (39-298)	-	-
Total IgE pozitif, n (%)	11 (29,7)	5 (13,5)	21 (56,8)	-	<0,01
Eozinofil %, Ortanca (IQR)	3 (1,5-5,4)	3 (2,3-4,9)	3,3 (1,6-6,3)	-	0,52
Eozinofil sayı, Ortanca (IQR)	200 (120-410)	270 (165-365)	250 (115-440)	-	0,02
Eozinofili, n (%)	7 (38,9)	2 (21,8)	9 (45,9)	-	<0,01
Deri prick pozitifliği, n (%)	13 (20,0)	17 (26,2)	35 (53,8)	-	0,01
Ev tozu akarları	11	12	15	%29,3	-
Ot polenleri	8	11	22	%30,8	-
Kedi epiteli	2	2	4	%6,01	-
Küf	1	0	2	%2,3	-
Köpek epiteli	3	0	1	%3	-
Hamam böceği	1	2	2	%3,8	-
Ağaç poleni	2	0	7	%6,76	-
Süt	0	0	0	%0	-
Yumurta	0	0	0	%0	-
Buğday	0	1	2	%2,3	-
Balık	0	0	1	%0,8	-
Karabiber	0	0	1	%0,8	-
Fındık	0	1	0	%0,8	-
Yabancı ot	2	0	3	%3,76	-

*: IQR: Çeyrekler arası değer
E=Erkek, K=Kadın

Tablo 2. Eozinofil sayısı ile alerjenler arasındaki korelasyon analizi

Alerjenler	p	r
Ev tozu akarları	0,01	0,290*
Ot polenleri	0,44	0,067
Küf	0,144	0,127
Kedi epiteli	0,003	0,255*
Köpek epiteli	0,002	0,270*
Hamam böceği	0,169	0,120
Ağaç poleni	0,306	0,089
Buğday poleni	0,517	-0,057
Fındık	0,876	-0,014
Karabiber	0,876	-0,014
Balık	0,876	-0,014
Yabancı ot	0,659	0,039

Tablo 3. Total immunoglobulin E düzeyi ile alerjenler arasındaki korelasyon analizi

Alerjenler	p	r
Ev tozu akarları	0,000	0,455*
Ot polenleri	0,074	0,155
Küf	0,001	0,279*
Kedi epiteli	0,012	0,217*
Köpek epiteli	0,002	0,265*
Hamam böceği	0,009	0,226*
Ağaç poleni	0,344	0,083
Buğday poleni	0,499	-0,59
Fındık	0,677	-0,036
Karabiber	0,677	-0,036
Balık	0,677	-0,036
Yabancı ot	0,041	0,178*

TARTIŞMA

Atopi birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan ve immün sistemin regülasyonunda bozulmaya yol açan bir durumdur (9). Atopide alerjenlere karşı spesifik IgE salgılanması görülür. Alerjik hastalıkların görülme sıklığı ve çeşitliliği çevresel faktörlere bağlı değişiklik göstermektedir (10).

Alerjik rinit ve bronşiyal astım birlikteliği sık görüldüğü bildirilmiştir (11,12). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak çalışma grubunun yaklaşık yarısında bu iki alerjik hastalığın birlikteliği görülmüştür. Ayrıca alerjik rinit ve bronşiyal astım birlikteliğinde en az 1 alerjene karşı deri prick testi pozitifliği anlamlı olarak yüksekti. Kalyoncu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evde hayvan beslenmesi ve evde sigara içilmesinin atopiye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine ailede sigara içilmesi ve atopi öyküsü ile deri prick test pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Fakat ailede atopi olması ile ev tozu akarlarına karşı yapılan deri prick pozitifliği arasında pozitif bir ilişki saptandı. Kolokotroni ve ark. (14) 2216 sekiz yaş ve üzeri hastada yapmış oldukları çalışmada ailede sigara içilmesi ve atopi öyküsü ile deri prick pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkarmışlardır. Çalışmamızda ailede sigara öyküsü ile deri prick pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı iki çalışmada farklı sonuçların olmasını çalışmamızdaki hasta sayısının daha az olmasına, çevresel ve genetik faktörlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda deri prick testinde çalışma grubunun %45,11'inde en az bir alerjene karşı pozitiflik saptanmıştır. Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda değışkenderi prick test sonuçları gözlenmiştir. Elazığ ve çevresinde yapılan bir çalışmada %29,31 oranında en az bir alerjene karşı pozitiflik olduğu, Karaman ve çevresinde yapılan çalışmada %42,3'inde ez bir alerjene karşı pozitiflik saptanmıştır. Tekirdağ ve çevresinde alerjik rinitli hastalarda %39,7 oranında en az bir alerjene karşı deri prick testi pozitifliği olduğu bildirilmiştir (2,15,16). Bölgeler arasındaki iklim, rakım, coğrafi yapı gibi çevresel faktörlerin farklı olması sonuçların da farklı olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda deri prick testlerinde en sık hassasiyet %30,8 ile karışık ot polenlerine karşı, bunu takiben %29,3 ile ev tozu akarlarına karşı olduğu saptanmıştır. Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada en sık (%66,7) çimen polenlerine karşı, Bursada yapılan bir çalışmada en sık (%87) ev tozu akarlarına karşı, İzmir'de yapılan bir çalışmada ise Bursadaki çalışmaya benzer olarak en sık (%44) ev tozu akarlarına karşı hassasiyet olduğu rapor edilmiştir (17-19). Diğer çalışmalarla bizim çalışmamız

arasındaki farklılıklar, soğuk ve nem oranının düşük olduğu bir bölgede olmamız ve alerjenlerin yoğunluğundaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Ev tozu akarlarına ve karışık ot polenlerine karşı duyarlılığın sıcak ve nem oranı yüksek bölgelerde daha sık olması beklenebilir (20). Fakat hastanemize dış bölgelerden gelen hastaların çok olması bizim sonuçlarımızda da bu hassasiyetlerin yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Sıcak ve nemli bölgelerde daha çok görülen küf, köpek epitel, kedi epitel, hamam böceğine gibi alerjenlere karşı hassasiyetin çalışmamızda düşük olması literatürle uyumlu bulunmuştur (21). Gıda maddelerine karşı yapılan deri prick testlerinde %2,4 hassasiyet saptandı. Türkiye'de yapılan bir çalışmada bu oranın %11 olduğu bildirilmiştir (22).

Çalışmamızda total serum immunoglobulin E düzeyleri, serum immunoglobulin E pozitifliği, eozinofil sayısı, eozinofili ile deri prick test pozitifliği arasında pozitif bir ilişki saptandı (tablo1). Total immunoglobulin E ve eozinofil sayısı ile ev tozu akarları alerjenleri arasında korelasyon analizinde istatistiksel olarak pozitif bir ilişki mevcuttu (Tablo2,3). Yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (23,24). Bazı alerjenlere karşı yapılan serum spesifik immunoglobulin E testinde karışık ot polenlerine karşı %26,31, ev tozu akarlarına karşı %22,5 oranında pozitiflik saptanmıştır. Karışık ot polenleri ve ev tozu akarlarına karşı yapılan deri prick testi pozitifliği ile serum spesifik immunoglobulin E sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yılmaz ve ark. (22) da benzer sonuç bildirmiştir.

Çalışmamızın hasta sayısının görece az olması, retrospektif yapılması ve serum spesifik immunoglobulin E testinin bütün alerjenlere yapılamamış olması çalışmamızın sınırlılıkları arasında yer almaktadır.

SONUÇ

Deri prick testlerinde karışık ot polenlerine ve ev tozu akarlarına karşı en sık hassasiyet saptandı. Hastanemize diğer bölgelerden başvuran hastaların çok olması ve iklim, rakım gibi çevresel faktörlerdeki ve alerjen yoğunluğundaki farklılıklar gibi faktörlerin sonuçları etkilemiş olabilir. Deri prick testinin ve serum spesifik Ig E testinin atopi tanısı konulmasında ve buna bağlı medikal tedavi, immunoterapi yapılabilmesi için önemli bir tanı değeri vardır. Total serum IgE düzeyleri, eozinofil sayısı, eozinofili tetkikleri atopi tanısı düşünülen hastaların tanısında katkı sağlayacaktır. Serum spesifik IgE testinin atopi tanısında deri prick testleri gibi tanı değeri yüksek olduğunu fakat rutin tarama testi için yüksek maliyeti nedeniyle sık kullanılmayacağını düşünmekteyiz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2018/17-165 kararı ile etik kurul onayı alındı.

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Abrams, Elissa M., and Scott Sicherer. Cutaneous sensitization to peanut in children with atopic dermatitis: a window to prevention of peanut allergy. *JAMA Dermatology* 2019; 155: 13-4.
- Bıçakçı A, Tosunoğlu A. Allergenic pollens in Turkey Asthma Allergy Immunol 2019; 17: 7-24.
- McWilliam V, Peters RL, Allen KJ, et al. Skin prick test predictive values for the outcome of cashew challenges in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 141-8.e2.
- Farrokhi S, Gheybi MK, Movahed A, et al. Common aero allergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in South western part of Iran: based on skin prick test reactivity. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015; 14: 133-8.
- Arslan S, Şenel E, Öztekin A, Gülhan M, Koşar N, Özkan AT. Çorum'da göğüs hastalıkları ve dermatoloji kliniklerinde solunum alerjenlerine yönelik deri prick testi sonuçları: 2 yıllık retrospektif çalışma. *Hitit Med J* 2019; 1: 12-4.
- Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests. *Allergy* 2015; 70: 355-65.
- Nacaroglu HT, Erdem SB, Sumer O, et al. Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic. *An* 2016; 116: 349-53.
- Jackola DR, Pierson-Mullany L, Blumenthal MN, Rosenberg A. Allergen skin test reaction patterns in children (<=10 years old) from atopic families suggest age-dependent changes in allergen-IgE binding in early life. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132: 364-72.
- Hua T, Silverberg JI. Atopic dermatitis in US adults: epidemiology, association with marital status, and atopy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 622-4.
- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (Suppl 1): 8-16.
- Galili E, Barzilai A, Twig G, et al. Allergic rhinitis and asthma among adolescents with psoriasis: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2020; 100(10): adv00133. doi:10.2340/00015555-3485
- Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2019; 74: 594-604.
- Kalyoncu AF. Perennial and seasonal rhinitis in Ankara, Turkey. *Allergy* 1997; 52: 1040-1.
- Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Priftis KN, Yiallourous PK. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies - a population based cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2012; 12: 179.
- Çiçek D, Kandi B, Dertlioğlu SB, Uçak H. Elazığ yöresinde alerjik astma, alerjik rinit, alerjik konjunktivit, kronik ürtiker ve atopik dermatitli olgularda prick test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Fırat Üniv Sağ Bil Derg* 2008; 22: 193 - 6.
- Nalbantoğlu A, Nalbantoğlu B, Donma MM, Samancı N. Tekirdağ ilinde yaşayan alerjik rinit hastalarda alerji deri testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Namık Kemal Tıp Derg* 2017; 5: 122-6.
- Ceylan E, Gencer M, Şan İ, İyinen İ. Alerjik rinitli olgularımızda prick testlerde saptanan aero alerjenlerin dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 370-4.
- Uzaslan EK, Yüksel EG, Özyardımcı N. Astma polikliniğimizde izlenmekte olan atopik bronşial astmalı olgularda prick, intradermal deri testleri ve rast yöntemi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg* 1999; 6:13-8.
- D, Babayiğit A, Uzuner N, Karaman Ö, Tezcan D, Köze S. Ev tozu alerjisi saptanan hastaların retrospektif değerlendirilmesi. *DEÜ Tıp Fakültesi Derg* 2005; 19: 77 - 83.
- Barlay F. Denizli ili çevresindeki alerjik rinit ön tanı olgularda deri prick testi sonuçlarımız; 15 yıllık retrospektif çalışma. *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi*, 2019, Denizli.
- Mungan D, Celik G, Sin B, Bavbek S, Demirel Y, Misirligil Z. Characteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish asthmatic patients. *Allergy* 1998; 53: 870-3.
- Yılmaz N, Can D, Asilsoy S, Gülle S, The diagnostic value of specific IgE in allergic diseases. *Asthma Allergy Immunol* 2009; 7: 111-7.
- Araújo IMS, Bena MGP, de Brito POL, et al. Socio-environmental profile of child and adolescents sensitized by house dust mite in northeast of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; 47: 417-24.
- Hameed RM, Ahmed MM, Abood HA, Hussein AM. To evaluate total serum immunoglobulin E level and factors that effect on this level in İraqı astmatic children. *Biome Biotechnol Res J* 2019; 3: 240-4.

Kolorektal kanserlere bağlı gelişen akut sol kolon obstrüksiyonlarının retrospektif analizi

Retrospective analysis of acute left colon obstructions due to colorectal cancers

İ Ramazan Topcu¹, İ Barış Doğu Yıldız², İ Tezcan Akın², İ Hüseyin Berkem², İ Sadettin Er², İ Cemal Ulusoy³, İ Murat Kendirci¹, İ Bülent Cavit Yüksel², Hakan İlyas Özel², Süleyman Hengirmen⁴

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kolorektal Kliniği, Ankara, Türkiye

³İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Cerrahi Kliniği (Emekli Klinik Şefi), Ankara, Türkiye

Cite this article as/Bu makaleye atf için: Topcu R, Yıldız BD, Akın T, et al. Kolorektal kanserlere bağlı gelişen akut sol kolon obstrüksiyonlarının retrospektif analizi. J Health Sci Med 2020; 3(3): 250-255.

ÖZ

Amaç: Kolorektal tümörlere bağlı akut sol kolon tıkanıklığı bulguları gösteren olgularda acil koşullarda uygulanan rezeksiyon primer anastomoz sonuçlarının değerlendirilmesi ve bu sonuçların Hartmann Prosedür uygulanan hastaların sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2005-Mart 2011 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Cerrahi Servisi'ne yatış yapılan kolorektal kansere bağlı akut sol kolon obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edilen 84 hasta çalışmaya alındı ve retrospektif olarak incelendi. Hastaların tümü acil serviste değerlendirilip acil ameliyathanede opere edilmiştir. Hastaların tedavisinde Hartmann kolostomi ve rezeksiyon primer anastomoz cerrahi prosürleri kullanıldı. Barsak temizliği yapılmadan operasyona alındı ve intraoperatif rezeksiyon sonrası tüm hastalara manuel dekompresyon yapıldıktan sonra ya rezeksiyon primer anastomoz ya da Hartmann Prosedür yapıldı.

Bulgular: Stoma açılan grupta postoperatif yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı 25, ventilatör ihtiyacı olanların sayısı 16, stoma revizyonu yapılan hasta sayısı 3 idi. Kardiyopulmoner morbidite sayısı 10, reoperasyon 9, mortalite sayısı 13 olarak saptandı. Anastomoz yapılan grupta ise postoperatif yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı 13, ventilatör ihtiyacı olanların sayısı 4'tü ve anastomoz yapılanların 2'sinde anastomoz kaçağı olduğu görüldü. Yeniden operasyona giren hasta sayısı 2 idi, mortalite sayısı 5 olarak saptandı. Her iki grup arasında postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, ventilatör ihtiyacı, reoperasyon ve mortalite açısından p değerleri <0,05 olup anlamlı idi.

Sonuç: Kolorektal kansere bağlı akut sol kolon obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edilecek hastalarda; genel durumu iyi, komorbiditesi ve ASA skoru düşük olan hastalara cerrahın tecrübesine dayanarak intraoperatif manuel dekompresyonla rezeksiyon-primer anastomoz yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sol kolon obstrüksiyonu, Hartmann prosedür, anastomoz

ABSTRACT

Objectives: In cases showing acute left colon obstruction due to colorectal tumors, it was aimed to evaluate the results of emergency resection primary anastomosis and compare these results with those of Hartmann Procedure.

Material and Method: 84 patients who were operated due to colorectal cancer-induced acute left colon obstruction who were admitted to the Ankara Numune Training and Research Hospital Emergency Surgery Service between August 2005 and March 2011 were included in the study and analyzed retrospectively. All of the patients were evaluated in the emergency room and operated in the emergency operating room. In the treatment of patients, Hartmann colostomy and resection primer anastomosis surgical procedures were used. It was operated without bowel cleansing, and after an intraoperative resection, either primary anastomosis or thrashing colostomy was performed after manual decompression.

Results: The number of patients in need of postoperative intensive care was 25, the number of patients with ventilator need was 16, and the number of patients with stoma revision was 3 in the group with stoma. Cardiopulmonary morbidity number was 10, reoperation was 9 and mortality was 13. In the anastomosis group, there were 13 patients with need for intensive care, 4 patients with ventilator needs and 2 patients with anastomosis leakage. The number of patients re-operated was 2. The mortality number was found to be 5. The postoperative intensive care requirement, ventilator requirement, reoperation and mortality values were p<0.05 and statistically significant between the two groups.

Conclusion: Patients who will be operated on for acute left colon obstruction due to colorectal cancer; We recommend performing resection-primary anastomosis by performing intraoperative manual decompression based on the surgeon's experience in patients with a good general condition and low comorbidity and ASA score.

Keywords: Left colon obstruction, Hartmann procedure, anastomosis

Corresponding Author/Sorumlu Yazar: Ramazan Topcu, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Merkez, Çorum, Türkiye

E-mail/E-posta: topcur58@gmail.com

Received/Geliş: 01.04.2020 **Accepted/Kabul:** 13.05.2020



GİRİŞ

Kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde gittikçe artan oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (1). Tüm kolorektal tümörlerin %20-25'i akut mekanik barsak tıkanıklığı bulguları ile ortaya çıkmaktadır (2). Tıkanıklığa neden olan kolorektal tümörler diğerlerine oranla daha ileri evrede ve daha yüksek oranda uzak metastazlarla saptanmaktadır. Bu hastalarda ameliyat öncesi yeterli hazırlık yapılmadan acil cerrahi müdahaleye gerek olan yüksek riskli hastalarda ise morbidite ve mortalite oranları da yüksek bulunmaktadır (3,4).

Sağ kolonun tıkaçıcı tümörlerinde rezeksiyon ve primer anastomoz (RPA) genellikle tercih edilirken, sol kolon ve daha distalindeki tıkaçıcı tümörlerin cerrahisinde genellikle hastanın genel durumuna ve cerrahın tecrübesine bağlı olarak ya RPA ya da Hartmann prosedürü (HP) tercih edilmektedir. Bu çalışmanın amacı kolorektal kanserlere bağlı akut mekanik barsak tıkanıklığı bulguları gösteren olgularda acil koşullarda uygulanan RPA sonuçları ile HP uygulanan hastaların sonuçlarıyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Ağustos 2005-Mart 2011 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Cerrahi Servisi'ne yatış yapılan kolorektal kansere bağlı akut sol kolon obstrüksiyonu nedeniyle ameliyat edilen 84 hasta çalışmaya alındı ve retrospektif olarak incelendi. Bu çalışma, üniversite /yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 19.10.2011 ve Karar no: 2011-257).

Hastaların tümü acil serviste değerlendirilip acil ameliyathanede opere edilmiştir. Hastaların tedavisinde HP ve RPA cerrahi prosedürü kullanıldı. Unrezektabl olup loop kolostomi yapılanlar ile rezeksiyon ve primer anastomoz sonrası koruyucu loop stoma yapılanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalara ameliyat öncesinde klinik prezentasyon, kan testleri, akciğer grafisi ve ayakta direkt batın grafisi ile değerlendirildi. Abdominal ultrasonografi veya tüm

batın tomografi ile hastaların hastalıklarının boyutunu tahmin etmek ve obstrüksiyonun lokalizasyonunu belirlemek için kullanıldı. Hastanın değerlendirilmesi ve cerrahi müdahale kararı ameliyata giren genel cerrahi uzmanı tarafından yapıldı. Hastalar ya bir genel cerrahi uzmanı ya da bir genel cerrahi uzmanı gözetiminde asistan doktor tarafından opere edildi.

Tüm hastalara operasyon için nasogastrik ile dekompresyon uygulaması, intravenöz sıvı verilmesi, elektrolit replasmanı ile preoperatif rutin kanları vekonsültasyonları yapıldı. Tüm hastalara anestezi induksiyon zamanında profilaktik antibiyotik uygulandı. Bazı hastalara ameliyat esnasında terapötik antibiyotik uygulandı. Barsak temizliği yapılmadan operasyona alındı ve intraoperatif rezeksiyon sonrası tüm hastalara manuel dekompresyon yapıldıktan sonra ya RPA ya da HP yapıldı. Eğer barsak perfüzyonu yeterli, geçikmiş perforasyon yoksa, jeneralize peritonit olmadığı ve anastomoz yapılacak kolon çapının ileri derecede dilate olmadığı, hastanın genel durum bozukluğu olmadığı durumlarda ve genel cerrahi uzmanının tecrübesine göre RPA uygulandı. Tüm anastomozlar 2 kat üzerinden yapıldı. Tüm hastalara 24 nolu foley konuldu.

Hastaların takibinde kayıt yapılan değişkenler, yaş, cinsiyet, yandaş hastalık, ASA skoru, beyaz küre, operasyon nedeni (ileus, perforasyon), operasyon tip i (rezeksiyon-Hartmann kolostomi, rezeksiyon-primer anastomoz), operasyon süresi, lenf nodu tutulumu, mortalite ve postoperatif özellikleri olan postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, ventilatör ihtiyacı, ventilatörde kalış süresi, yara yeri enfeksiyonu, intraabdominal apse, evisserasyon, anastomoz kaçağı, stoma revizyonu, pnomoni, reoperasyon ve hastane kalış süresi olarak kayıt edildi.

Operasyon verilerinden yara yeri enfeksiyonu tanımlaması yara yerinden pürülan akıntı, enfeksiyon nedeniyle açık kalan yara uçları ve tedaviye dirençli seröz veya kanlı akıntı olan yara ve pozitif kültür olması olarak değerlendirildi. İntraabdominal apse tanımlamasında herhangi bir klinik bulgu, radyolojik bulgular ya da reoperasyon esnasında intraoperatif bulgular kullanıldı. Anastomoz kaçağı tanısında insizyon yerinden veya drenden intestinal içerik gelmesi ya da reoperasyon sırasında anastomoz hattında kaçak olduğunun görülmesi olarak değerlendirildi. Stoma revizyonu tanımlamasında stomada retraksiyon olması, nekrotik görünümde olması olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu Ki-kare testiyle değerlendirildi, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

RPA yapılan ve Hartmann prosedürü yapılan gruplara göre olguların demografik, klinik ve postoperatif dönemdeki özelliklerinde 84 hastanın 40'ına RPA 44'üne HP yapıldı. HP grubunda yaş ortalaması $67,3 \pm 13,0$ iken RPA grubunda $59,6 \pm 15,0$ idi. p değeri $< 0,05$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlı idi. HP grubunda erkek hasta sayısı 27, kadın sayısı 17 idi. RPA grubunda ise erkek hasta 22, kadın sayısı 18 idi. Beyaz küre HP grubunda 9850 diğer grupta 10250 idi. HP grubunda

44 hastanın 24'ünde ek hastalık vardı. Diğer grupta 18'sinde ek hastalık vardı. RPA grubunda 32'si ileus, 12'si perforasyon iken diğer grupta 35'i ileus iken 5'i perforasyon idi. HP açılan grupta postoperatif yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı 25, ventilatör ihtiyacı olanların sayısı 16, ventilatörde kalış süresi 5 gün, yara yeri enfeksiyonu 10, intraabdominal apse 6, evisserasyon 2 idi. Bu grupta stoma revizyonu yapılan hasta sayısı 3 idi. Kardiyopulmoner morbidite sayısı 10, reoperasyon 9, hastanede kalış süresi 7 gün, lenf nodu tutulumu olan hasta sayısı 22 olup mortalite sayısı 13 olduğu saptandı. RPA yapılan grupta ise postoperatif yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı 13, ventilatör ihtiyacı olanların sayısı 4, ventilatörde kalış süresi 3 gün, yara yeri enfeksiyonu 5, intraabdominal apse 1, evisserasyon olanların sayısı 1 idi. Anastomoz yapılanların 2'sinde anastomoz kaçağı olduğu görüldü. Yeniden operasyona giren hasta sayısı 2 idi. Kardiyopulmoner morbidite sayısı 3, hastanede kalış süresi 8 gün, lenf nodu tutulumu olan hasta sayısı 25 olup mortalite sayısı 5 olduğu saptandı. Her iki grup arasında postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, ventilatör ihtiyacı, reoperasyon, ve mortalite açısından p değerleri $< 0,05$ olup istatistiksel olarak anlamlı idi. RPA yapılan ve HP yapılan gruplara göre olguların demografik, klinik ve post-operatif dönemdeki özellikleri **Tablo'da** gösterilmiştir.

Tablo. Rezeksiyon-anastomoz yapılan ve rezeksiyon-Hartmann prosedürü yapılan gruplara göre olguların demografik, klinik ve postoperatif dönemdeki özellikleri

Değişkenler	Rezeksiyon-Hartmann PProsedürü (n=44)	Rezeksiyon-Anastomoz (n=40)	p-değeri
Yaş	67,3 \pm 13,0	59,6 \pm 15,0	0,014
Erkek	27 (%61,4)	22 (%55,0)	
Kadın	17 (%38,6)	18 (%45,0)	
Beyaz Küre	9850 (2000-25700)	10250 (3400-24100)	0,830
Yandaş Hastalık			0,382
Yok	20 (%45,5)	22 (%55,0)	
Var	24 (%54,5)	18 (%45,0)	
Operasyon Nedeni			0,092
İleus	32 (%72,7)	35 (%87,5)	
Perforasyon	12 (%27,3)	5 (%12,5)	
Postoperatif Yoğun Bakım	25 (%56,8)	13 (%32,5)	0,025
Ventilatör İhtiyacı	16 (%36,4)	4 (%10,0)	0,005
Ventilatörde Kalış	5 (1-54)	3 (1-15)	0,429
Yara Yeri Enfeksiyonu	10 (%22,7)	5 (%12,5)	0,222
İntraabdominal Apse	6 (%13,6)	1 (%2,5)	0,112
Eviserasyon	2 (%4,5)	1 (%2,5)	1,000
Anastomoz kaçağı	0	2 (%5,0)	0,36
Kolostomi Revizyon	3 (%6,8)	0 (%0)	0,243
Kardiyopulmoner	10 (%22,7)	3 (%7,5)	0,054
Yeniden Operasyon	9 (%20,5)	2 (%5,0)	0,036
Hastanede Yatış Süresi	7 (2-54)	8 (5-51)	0,353
Lenf Nodu Tutulumu	22 (%50,0)	25 (%64,1)	0,196
Mortalite	13 (%29,5)	5 (%12,5)	0,047

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler sebebiyle yılda dünyada 100.000'den fazla ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Kolorektal tümörlerin %8-29'u acil cerrahiye kolon obstrüksiyonu ile başvurmaktadır. Obstrüksiyonla başvuran hastaların prognozu elektif şartlarda ameliyat edilen hastalardan daha kötüdür (5).

Kansere bağlı kolon obstrüksiyonu ile başvuran hastalarda tümör çoğunlukla ileri evrededir. Obstrüktif kanserlerde uzak metastaz oranı da yüksektir (6,7). Kolorektal karsinomların erken tanısı için çalışılsa da özellikle kolon tümörleri acil cerrahiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Çoğu akut intestinal obstrüksiyon, perforasyon veya her ikisinin birlikte olduğu klinik **Tablo** şeklinde acil cerrahi kliniklerine başvurmaktadır. Acil cerrahideki gelişmelere rağmen bu vakaların operasyon mortalitesi yüksektir (7,8). Yaş, obstrüksiyon, perforasyon, dehidratasyon, sepsis ve tümörün evresi mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada RPA yapılan ve HP yapılan gruplarda mortalite %12,5 ve %29,4 idi. İstatiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,047$). Bu da literatürle uyumlu idi. Bostancı ve ark. (9) yaptığı çalışmada ise mortalite sırasıyla %9-11 ve %28 olarak bulmuşlar ve Hartmann prosedürü uygulanan hastalarda morbidite ve mortalite oranlarının literatür verilerine göre daha düşük oranlarda ifade edilebilir olduğunu söylemişlerdir. Ancak nonrandomize çok merkezli prospektif bir çalışmada 2004 yılında Meyer ve ark. (10) , bu vakalar için RPA geçiren 340 hasta HP geçiren 213 hasta karşılaştırıldı. HP ve RPA palyasyon durumunda ölüm oranı sırasıyla %33 ve %39 olup HP için mortalite çalışmamızla uyumlu iken RPA için uyumlu değildi. Lau ve ark. (11) yaptığı çalışmada mortalite RPA yapılan 35 hastanın 2 'sinde (%6) ve HP yapılan 9 hastanın 3 'ünde (% 33) varmış. Zorcolo ve ark. (12) yaptığı çalışmada mortalite oranları RPA yapılanların için %6, HP uygulananlar için %25 imiş. Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar çıkmıştır (13). Mortalite oranları diğer yayınlarla uyumlu idi.

HP acil şartlarda genel durumu uygun olmayan hastalardaki sol kolon obstrüksiyonlarında tümörün ortadan kaldırılması, kabul edilebilir morbidite ve mortalite oranlarının olması gibi avantajlarından dolayı halen kullanılmakta olan bir yöntemdir. Sol kolon obstrüksiyonlarında HP savunan cerrahlar mevcut iken, son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğunda sağ kolon obstrüksiyonlarında olduğu gibi RPA'nın güvenli bir şekilde uygulandığı bildirilmektedir (3,7,11).

Kolon lavajı ve dekompresyon sonrasında yapılan primer anastomozun, kaçak oranlarının oldukça düşük, hastanede kalış süresinin kısa ve 5 yıllık sağkalım oranlarının %40 gibi kabul edilebilir oranlarda olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (14-18). Bazı çalışmalarda ise intraoperatif lavaj yapılmadan rezeksiyon ve primer anastomozun güvenle yapılabileceği bildirilmiştir (19,20). Patriti ve ark. (18) yaptığı çalışmada manuel dekompresyon yapılan hastalarda intraoperatif kolonik irrigasyona göre fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada tüm ameliyat yapılan hastalara intraoperatif manuel dekompresyon sonunda anastomoz yapıldı.

Bu çalışmada 84 hastanın 44 'üne HP,40'ına RPA yapıldı ve yalnız 2 (%5) hastada anastomoz kaçağı oldu. Hastanın biri evre 4 olup ASA 5 ile operasyona alındı ve kaçak olması nedeniyle reoperasyona alındı ve postoperatif exitus oldu. Diğer hasta ise kontrollü fistül sağlanıp takip edildi ve sonrasında fistülü kapanan hasta taburcu edildi.

Lau ve ark. (11) intraoperatif kolon lavajı uygulayarak sol kolon obstrüksiyonu ile başvuran 44 hastanın 35'ine RPA uygulamışlardır. RPA uygulanan hastaların 5'inde yara yeri enfeksiyonu, 3'ünde pnömoni, 1'inde aspirasyon, 1'inde anastomoz kaçağı, 1'inde serebrovasküler olay gelişmiştir. 2 hasta kaybedilmiştir. Sonuç olarak tek aşamalı cerrahinin sol kolon obstrüksiyonlarında alternatif olabileceğini belirtmişlerdir. Naraynsingh ve ark. (20) prospektif çalışmalarında sol kolon obstrüksiyonu olan hastalarda kolon lavajı yapılmaksızın dekompresyon yapılmış, ardından RPA uygulanmıştır. 58 vakada yalnızca 1 hastada anastomoz kaçağı tespit etmişler ve sonuçta primer anastomozun güvenle yapılabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada anastomoz kaçağı sadece 2 olguda meydana gelmiştir. Yapılan çalışmalarda kolon lavajı veya intrakolonik irrigasyonun manuel dekompresyona üstünlüğü gösterilememiş olup bazı yayınlarda ise manuel dekompresyon sonucu anastomoz kaçak oranının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bunu desteklemektedir.

Bu çalışmada tüm hastalarda yara yeri enfeksiyonu 15 (%17,9), intraabdominal apse 7 (%8,3), evisserasyon 3 (%3,6), kolostomi revizyonu 3 (%6,8), anastomoz kaçağı 2 (%5), kardiyopulmoner morbidite 13 (%15,5), reoperasyon 11 (%13,1), mortalite 18 (%21,4) ve hastanede kalış 8 gün idi. Villar ve ark. (15) yaptığı çalışmada 63 hastanın 43 'üne RPA ve 20'sine HP uygulamış. Anastomoz kaçağı 5 (%12), kolostomi revizyonu 2 (%10), intraabdominal apse 2 (%3), evisserasyon 3 (%5), yara yeri enfeksiyonu 8 (%13), kardiyopulmoner morbidite 8 (%13), hastanede kalış 14,9 gün ve mortalite 3 (%5) bulmuşlar. Bu çalışmayla hemen hemen uyumlu gözükmektedir.

Belirgin olarak mortalitede fark gözükmemektedir. Bu çalışmada hastaların çoğunluğu ASA 3 iken Villar ve ark. (15) çalışmasında ise ASA 2 olup yandaş hastalığın olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Zorcolo ve ark. (12) çalışmasında anastomoz kaçağı %5,1 olup bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada HP uygulanan grup ile RPA uygulanan grup karşılaştırıldığında özellikle postoperatif yoğun bakımda kalma, ventilatör ihtiyacının olması, pnmoni reoperasyon ve mortalite oranlarında belirgin fark mevcut idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.05$). HP uygulanan hastalarda komorbitenin fazla olması, ASA yüksekliği ve diffüz peritonitli olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı çıktığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada cerrahi seçim kriteri olarak barsak perfüzyonu yeterli, jeneralize peritonit olmadığı ve anastomoz yapılacak kolon çapının ileri derecede dilate olmadığı ve hastanın genel durum bozukluğu olmadığı durumlarda RPA protokolu uygulandı. Tüm ameliyatları ya bir genel cerrahi uzmanı ya da bir genel cerrahi uzmanı gözetiminde genel cerrahi asistanı yapmıştır ve operasyonların tamamında genel cerrahi uzmanı ve asistanı farklıdır. Operasyona karar vermede ve ameliyat seçeneklerinde farklı modifikasyonlar önerilmektedir (10). Gatsulis ve ark. (21) kendi dizelerinde %67 rezeksiyon-primer anastomoz, %33 iki evreli operasyonları tercih etmişler; fekal peritonit, ileri derecede kolon dilatasyonu ve ASA>3 olan olgularda iki evreli operasyonlara başvurmuşlardır. Papapolichroniaidis ve ark. (22) ile Minopolüs ve ark. (23) ise sol kolon kanser tıkanmalarında cerrahın deneyimi, sertifikasyon durumu, hastane olanak ve potansiyeline göre iki evreli, palyatif veya tek evreli operasyonlara karar verilebileceğini vurgulamaktadırlar. Coco ve ark. (24) ise CTES skorlamasına göre karar verilmesini önermekte; Poon ve ark. (25) çok evreli cerrahi yaklaşımın çok az bir cerrah gruplarınca desteklendiğini belirtirken premorbid risk faktörleri (kardiyak ve solunum yetmezliği) ve postoperatif yoğun bakım sağaltımlarının belirleyici olduğunu; ileri yaşın hastanede kalış süresini uzattığını gözlemişlerdir. Cerrahi sağaltımda da ilave olarak barsaklarda proksimal nekroz ve perforasyon durumlarında subtotal kolektomiye önermektedirler. Meyer ve ark. (10) elektif olgularda rezeksiyon-primer anastomozu savunurlarken acil koşullarda HP'nün yüksek morbidite ve mortalitesinden dolayı endoskopik sağaltım seçeneklerini (dekompresyon, intraluminal stent vs.) savunmakta; Runkel ve ark. (26) ise ilk 24 saat içinde gelen kolon tıkanmalarında rezeksiyon-primer anastomoz ek olarak lenfadenektomi yapılabileceğini ve sağ kalımı uzattığını bildirmektedirler.

SONUÇ

Sonuç olarak; sol kolonun obstruktif kanserlerinin tedavisinde karar hastanın genel durumuna, komorbidite varlığı, intraoperatif kolonun durumuna ve cerrahın tecrübesine göre verilmelidir. Kaç evreli ameliyat yapılacağına iyi karar verilmelidir çünkü hasta seçimi iyi yapılmadığında morbidite ve mortalite çok yüksek olmaktadır. Ağır komorbiditesi olan hastalarda, çok distandü ve ödemli kolonlarda primer anastomozdan uzak durulmalıdır. Genel durumu iyi olan, komorbiditesi ve ASA skoru düşük seçilmiş hastalara cerrahın tecrübesine dayanarak intraoperatif manuel dekompresyon yapılarak rezeksiyon-primer anastomoz yapılmasını önermekteyiz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 19.10.2011, Karar no: 2011-257).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 391-9.
2. Singh KK, Barry MK, Ralston P, et al. Audit of colorectal cancer surgery by non-specialist surgeons. *Br J Surg* 1997; 84: 343-7.
3. Serpell JW, McDermott FT, Katrivessis H, et al. Obstructing carcinomas of the colon. *Br J Surg* 1989; 76: 65-9.
4. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, et al. Therapeutic strategy of emergency surgery for colon cancer in 71 patients over 70 years of age in Japan. *Hepatogastroenterol* 2002; 49: 393-8.
5. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994; 81: 1270-6.
6. Phillips RK, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985; 72: 296-302.
7. Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RT. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 719-25.
8. Wang HS, Lin JK, Mou CY, et al. Long-term prognosis of patients with obstructing carcinoma of the right colon. *Am J Surg* 2004; 187: 497-500.

9. Bostancı H, Yüksel O, Dikmen K, Şahin T, Dikmen A, Şare M. Acil Sol Kolon Patolojilerinde Hartmann Prosedürünün Yeri: Klinik Deneylerimiz. *Kolon Rektum Hast Derg* 2007; 17: 191-5.
10. Meyer F, Marusch F, Koch A, et al. Emergencyoperation in carcinomas of the left colon: value ofHartmann's procedure. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 226-29.
11. Lau PW, Lo CY, Law WL. The role of one-stage surgery in acute left-sided colonic obstruction. *AmJ Surg* 1995; 169: 406-9.
12. Zorcolo L, Covotta L, Carlomagno N, Bartolo DCC. Safety of primary anastomosis in emergency colo-rectal surgery. *Colorectal Dis* 2003; 5: 262-9.
13. Poon JT, Chan B, Law WL. Evaluation of P-POSSUM in surgery for obstructing colorectal cancer and correlation of the predicted mortality with different surgical options. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 493-8.
14. Lim JF, Tang CL, Seow-Choen F, Heah SM. Prospective, randomized trial comparing intraoperative colonic irrigation with manuel decompression only for obstructed leftsided colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 205-9.
15. Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, et al. Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction. *Surg Today* 2005; 35: 275-81.
16. Park UC, Chung SS, Kim KR, et al. Single-stage procedure with intraoperative colonoscopy and colonic irrigation in patients with obstructing left-sided colonic cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 487-92.
17. Forloni B, Reduzzi R, Paludetti A, Colpani L, Cavallari G, Frosali D. Intraoperative colonic lavage in emergency surgical treatment of left-sided colonic obstruction. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 23-7.
18. Patrìti A, Contine A, Carbone E, Gulla N, DoniniA. One-stage resection without colonic lavage in emergency surgery of the left colon. *Colorectal Dis* 2005; 7: 332-8.
19. Hsu TC. Comparison of one-stage resection andanastomosis of acute complete obstruction of left and right colon. *Am J Surg* 2005; 189: 384-7.
20. Naraynsingh V, Rampaul R, Maharaj D, KuruvillaT, Ramcharan K, Pouchet B. Prospective study of primary anastomosis without colonic lavage for patients with an obstructed left colon. *Br J Surg* 1999; 86: 1341-3.
21. Gatsoulis N, Roukounakis N, Kafetzis I, et al. Surgical management of large bowel obstruction due to colonic canser. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 82-4.
22. Papapolychroniadis C, Kaimakis D, Giannoulis K, et al. large bowel obstruction in women with pelvic malignancies. What is the primary? *Tech Coloproctol* 2004; 8: 108-11.
23. Minopoulos GI, Iyrtzopoulos n, Efremidou HI, et al. Emergency operations for carcinoma of the colon. *Tech Coloproctol* 2004; 8: 235-7.
24. Coco C, Verbo A, Manno A, et al. Impact of emergency surgery in the outcome of rectal and left colon carcinoma. *World J Surg* 2005; 29: 1458-64.
25. Poon rTP, law WL, Chu KW, et al. Emergency resection and primary anastomosis for left-sided obs- tructing colorectal carcinoma in the elderly. *Br J Surg* 1998; 85: 1539-42.
26. Runkel NS, Hinz U, Lehnert T, et al. Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1998; 85: 1260-5.

Polikistik over sendromunda inflamatuvar belirteçlerin serum seviyeleri ve monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı

Serum levels of inflammatory markers and monocyte to high density lipoprotein ratio in polycystic ovary syndrome

 Taylan Onat¹,  Aysa Yeşim Göçmen²

¹Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

²Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Onat T, Göçmen AY. Polikistik over sendromunda inflamatuvar belirteçlerin serum seviyeleri ve monosit/ yüksek yoğunluklu lipoprotein oranı. J Health Sci Med 2020; 3(3): 256-261.

ÖZ

Amaç: Bu çalışma polikistik over sendromu hastalarında ve sağlıklı kadınlarda TNF α , hsCRP ve monosit/yüksek yoğunluklu lipoprotein (M/HDL) seviyeleri arasındaki farkı değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Otuz beş polikistik over sendromlu hasta ile 35 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların demografik verilerinin yanı sıra açlık insülin, açlık kan şekeri, kolesterol değerleri, tam kan sayımı parametreleri, menstruasyonun erken foliküler dönemindeki hormon, tümör nekroz faktör alfa (TNF α) ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca, vücut kitle indeksine göre de subgroup analizi yapıldı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ve BMI ortalaması sırasıyla 27,2 \pm 5,71 ve 24,8 \pm 4,39 olarak hesaplandı. polikistik over sendromlu ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında; yaş, bel/kalça oranı, TNF α , hsCRP, hemoglobin, HOMA-IR, FSH, LH, LH/FSH ve TSH değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,05$). İki grup arasında monosit/HDL (M/HDL) oranındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. TNF α ile hsCRP'nin tanısal performansına bakıldığında ise; TNF α 'nın 33,71 pg/ml değeri için sensitivite %69, spesifite %86, pozitif prediktif değer %68,6, negatif prediktif değer %85,7 iken, hsCRP'nin 3,82 mg/L değeri için sensitivite %91, spesifite %91, pozitif prediktif değer %91,4, negatif prediktif değer %91,4 olarak saptandı.

Sonuç: TNF α ve hsCRP (kronik inflamasyon), polikistik over sendromu hastalarındaki hiperandrojenizmin patogenezinde rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, insülin direnci, inflamasyon, monosit/HDL, hiperandrojenizm.

ABSTRACT

Aim: This study aims to evaluate the difference between TNF α , hsCRP and M/HDL levels in polycystic ovary syndrome patients and healthy women.

Material and Method: Thirty-five polycystic ovarian syndrome patients and 35 healthy women were included in the study. In addition to the demographic data of the participants, fasting insulin, fasting blood glucose, cholesterol values, complete blood count parameters, hormone in the early follicular period of menstruation, tumor necrosis factor alpha and high sensitivity C-reactive protein values were compared. In addition, subgroup analysis was performed according to body mass index.

Results: The mean age and BMI of the participants were calculated as 27.2 \pm 5.71 and 24.8 \pm 4.39, respectively. When polycystic ovarian syndrome and healthy group are compared; age, waist/hip ratio, TNF α , hsCRP, hemoglobin, HOMA-IR, FSH, LH, LH/FSH and TSH values show significantly difference ($p < 0.05$). The difference in monocyte/HDL (M/HDL) ratio between the two groups was not statistically significant. When the diagnostic performance of hsCRP with TNF α was evaluated; TNF α (for 33,71 pg/ml value) and hsCRP (for 3,82 mg/L value) respectively had sensitivity 69%, 91%; specificity 86%, 91%; positive predictive value 68.6%, 91.4% and negative predictive value 85.7%, 91.4%.

Conclusion: TNF α and hsCRP (chronic inflammation) play a role in the pathogenesis of hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, inflammation, monocyte/HDL, hyperandrogenism

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Taylan Onat, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çapanoğlu Mah., Cemil Çiçek Cad., Bozok Üniversitesi Erdoğan Akdağ Yerleşkesi, Atatürk Yolu 7. Km, 66100 Yozgat, Türkiye

E-mail / E-posta: onat.taylan@gmail.com

Received / Geliş: 03.04.2020 **Accepted / Kabul:** 02.06.2020



GİRİŞ

Polistik over sendromu (PKOS), temel özellikleri oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal) ve polikistik over görünümü olan, kadınların yaklaşık %4-12'sini etkileyen, reproduktif dönemin en yaygın endokrinolojik bozukluğudur (1). PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, glukoz intoleransı ve hiperlipidemi genellikle bulunmaktadır. Bunun yanında PKOS, infertilite, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri riskini de arttırmaktadır (2,3). Günümüzde halen etiyojisi net olarak açıklanamamasına rağmen genetik ve çevresel faktörlerin etkileri bilinmektedir.

İnsülin direnci (IR), PKOS'lu hastalarda genel topluma oranla daha fazla görülmektedir ve bu ilişki hastaların vücut kitle indeksinden (VKİ) etkilenmemektedir (4). IR'nin PKOS'lu kadınlardaki metabolik komplikasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir (5). IR'in sebebi net olarak bilinmemesine rağmen, oksidatif stres (OS), inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyon gibi birçok faktör ile ilişkisi gösterilmiştir (6). Homeostatic model assessment (HOMA-IR), IR'i kolay ve maliyet etkin bir şekilde saptayan yöntemlerden biridir.

Oksidatif stres (OS), reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan mekanizma arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulmasıdır. Bu durum hücrenin farklı komponentlerine zarar verebilmektedir (7). PKOS ile kronik inflamasyon (KE) ve OS arasındaki ilişkinin PKOS etiyojisinde etkili olabileceği konusunda giderek artan bir görüş mevcuttur. Bunun yanında KE, PKOS'un klinik bulguları ve komplikasyonları ile ilişkilidir (8). PKOS ile KE arasındaki bu ilişki aynı şekilde metabolik sendromla (MetS) KE arasında da vardır. Burdaki önemli bir bileşen visseral yağ dokusudur (VAD). Her iki durumda da metabolik olarak aktif olan VAD, inflamatuvar maddelerin aşırı sekresyonuna neden olmaktadır (9). PKOS'ta hiperandrojenizm ve glikoz alımının artmasının KE'yi uyardığı gösterilmiştir (10).

C-reaktif protein (CRP), başlıca karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir. CRP inflamatuvar yollarda ve özellikle interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF α) gibi sitokinlerin yapımında önemli bir role sahiptir (11). CRP'nin PKOS'ta yükseldiği ve bu durumun obeziteden bağımsız olduğu gösterilmiştir (12). Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) PKOS'lu hastalardaki KE'yi ve bu hastaların gelecekteki kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede kullanılan bir belirteçdir (13,14).

TNF α , monositlerin eksprese ettikleri ana pro-inflamatuvar stokindir ve serum seviyeleri tip 2 diabetes mellitus ve obezitede artmaktadır (15). Kas ve yağ hücrelerindeki trozin fosforilasyonunu inhibe ederek IR'de rol oynamaktadır (15). Ayrıca glikozun hücre içine taşınmasını da etkilemektedir (16).

Kalıtsal immun sistemin önemli bir parçası olan monositler, dolaşımdaki lökositlerin %3-8'ini oluştururlar. İnflamatuvar yanıt sırasında monositler pro-inflamatuvar ve pro-oksidan sitokinler salgılamaktadır (17). Tam tersi olarak yüksek-yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol monositlerin pro-inflamatuvar ve pro-oksidan etkilerini nötralize etmektedir (18). Burdan yola çıkarak monosit/HDL (M/HDL) oranının yeni bir inflamatuvar marker olabileceği düşünülmüştür (19).

PKOS'un, OS, KE ve IR ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen, OS, KE ve IR'ın patofizyolojideki rolü henüz netlik kazanmamıştır. Bu çalışma PKOS hastalarında ve sağlıklı kadınlarda TNF α , hsCRP ve M/HDL seviyeleri arasındaki farkı değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız bir olgu kontrol çalışması olup, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Bu çalışma, üniversite /yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017-KAEK-189_2019.12.11_11). Çalışma grubu Rotterdam kriterlerine uygun 35 PKOS'lu hastadan oluşturuldu (20). Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, kronik oligo/anovulasyon, ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi (üç kriterden ikinin varlığı tanı için yeterli kabul edildi). Gebelik, Cushing sendromu, adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi tiroid bozuklukları ve diyabet dışlama kriteri olarak kabul edildi. Kontrol grubu olarak kronik hastalığı olmayan ve düzenli menstrüel sıkluslara sahip 35 sağlıklı kadın seçildi. Bunun yanı sıra gruplar obezite (VKİ \geq 25 kg/m²) durumuna göre de gruplara ayrıldı; Grup 1, PKOS (normal VKİ) olmayanlar (n:23), Grup 2, PKOS (obez) olmayanlar (n:12), Grup 3, PKOS (normal VKİ) olanlar (n:18), Grup 4, PKOS (obez) olanlar (n:17).

Bütün katılımcıların bel ve kalça çevresi, boyları ve kiloları kaydedildi. Hiperandrojenizm, Ferriman-Gallwey skorlama sistemi ile değerlendirildi ve bu skorlamada 8 üzeri skorlar hiperandrojenizm olarak kabul edildi. Bütün katılımcılardan geç luteal fazda 8 saat açlık sonrası; açlık insülini, açlık kan şekeri, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL), trigliserid, tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin, TNF α , hsCRP ve tam kan sayımı için venöz kan alındı. Ayrıca takip eden mensturasyonun 3. gününde folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve estradiol (E2) ölçümleri için venöz kan alındı. Bu sırada tüm katılımcıların transabdominal ultrasonografi (GE Voluson E8, A.B.D.) ile overlerin morfolojik özellikleri incelendi. HOMA-IR (açlık kan şekeri mg/dl x açlık insülini mIU/L / 405) değerinin ≥ 2.5 olması insülin direnci varlığı olarak kabul edildi. TNF α ve hsCRP ölçümleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle yapıldı.

İstatiksel analizler SPSS 20 (SPSS, Chicago) paket program ile yapıldı. Verilerin normalliği görsel (histogram) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi) yöntemlerle değerlendirildi. Gruplar arası ortalama farkları verilerin normal dağılıp-dağılmamasına göre; Student T test ya da Mann-Whitney U test kullanılarak analiz edildi. Grup sayısının 2'den fazla olduğu durumlarda ise One-Way ANOVA veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Post-Hoc analizler yapılan teste göre

Tukey veya Tamhane testi kullanılarak yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare test kullanıldı. TNF α ve hsCRP'nin PKOS tanı performansı Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi ile değerlendirildi. P değeri $<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 35'i PKOS'lu ve 35'i sağlıklı toplam 70 kadın dahil edildi. Katılımcıların yaş ve BMI ortalaması sırasıyla $27,2\pm 5,71$ ve $24,8\pm 4,39$ olarak hesaplandı. PKOS'lu ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında; yaş, bel/kalça oranı, TNF α , hsCRP, hemoglobin, HOMA-IR, FSH, LH, LH/FSH ve TSH değerleri anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$) (Tablo 1).

İki grup arasında monosit/HDL oranında ki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,240$). PKOS, hiperandrojenizm ile ilişkili bulunurken, IR ile arasında ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. PKOS, hiperandrojenizm ve insülin direncinin karşılaştırılması,

Parametreler		PKOS (n:35)	Kontrol (n:35)	p değeri*
Hiperandrojenizm	Evet	27	7	$<0,001$
	Hayır	8	28	
IR	Evet	17	11	0,143
	Hayır	18	24	

*: Ki-Kare test

Tablo 1. Grupların demografik ve biyokimyasal verilerin karşılaştırılması,

Parametreler	PKOS (n:35)	Kontrol (n:35)	P değeri
Yaş	$24,42\pm 3,95$	$29,97\pm 5,88$	$<0,001^b$
VKI (kg/m ²)	$25,59\pm 4,30$	$23,96\pm 4,37$	0,122 ^b
Bel/Kalça oranı	$0,78\pm 0,06$	$0,75\pm 0,04$	0,015 ^b
Ürik asit (mg/dl)	$4,58\pm 1,17$	$4,28\pm 0,73$	0,200 ^b
TNF α (pg/ml)	$37,14\pm 10,15$	$26,83\pm 7,22$	$<0,001^b$
hsCRP (mg/L)	$4,10\pm 0,31$	$3,15\pm 0,52$	$<0,00^b$
Hemoglobin (gr/dl)	$13,83\pm 0,91$	$12,79\pm 1,23$	$<0,001^b$
Lökosit (/mm ³)	$7,27\pm 1,83$	$6,65\pm 1,44$	0,147 [*]
AKŞ (mg/dl)	$88,91\pm 7,88$	$86,44\pm 8,09$	0,201 ^b
Açlık insülini (mIU/L)	$11,30\pm 4,52$	$9,50\pm 3,64$	0,071 ^b
HOMA-IR	$2,52\pm 1,12$	$2,04\pm 0,83$	0,045 ^b
Total kolesterol (mg/dl)	$176,70\pm 29,87$	$167,06\pm 32,69$	0,202 ^b
LDL (mg/dl)	$103,14\pm 27,73$	$95,60\pm 26,56$	0,250 ^b
HDL (mg/dl)	$55,69\pm 11,69$	$52,61\pm 11,32$	0,267 ^b
Trigliserid (mg/dl)	$92,82\pm 44,58$	$89,56\pm 36,97$	0,925 ^a
Monosit/HDL oranı	$0,99\pm 0,33$	$0,91\pm 0,30$	0,240 ^a
FSH (mIU/ml)	$4,91\pm 1,55$	$5,51\pm 0,81$	$<0,001^a$
LH (mIU/ml)	$6,40\pm 3,08$	$4,93\pm 1,05$	0,033 ^a
Estradiol (pg/ml)	$41,17\pm 13,26$	$36,28\pm 10,48$	0,121 ^a
LH/FSH	$1,36\pm 0,67$	$0,90\pm 0,17$	0,002 ^a
TSH (mIU/L)	$1,56\pm 0,64$	$2,69\pm 1,37$	$<0,001^a$

a: Student T test, b: Mann Whitney U test

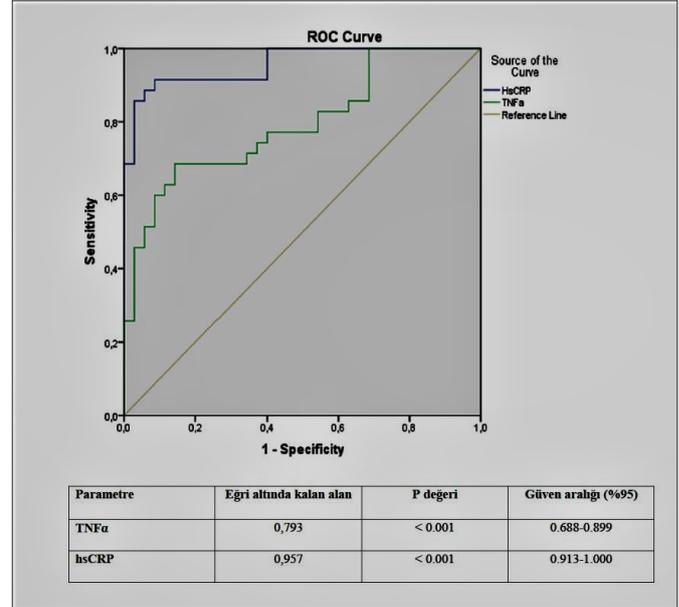
Vücut kitle indeksine göre alt gruplar oluşturulduğunda (Grup 1,2,3,4); gruplar arasında yaş, VKİ, bel/kalça çevresi oranı, TNF α , hsCRP, HOMA-IR, ürik asit ve LH/FSH oranında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3). Ayrıca insülin direnci ve hiperandrojenizm gruplar arasında farklıydı ($p<0,05$).

TNF α ile hsCRP arasında orta şiddette pozitif korelasyon ($p<0,001$, r_s 0,403), TNF α ile yaş arasında zayıf negatif korelasyon ($p<0,001$, r_s -0,391) ve son olarak hsCRP ile yaş arasında orta şiddette pozitif korelasyon ($p<0,001$, r_s 0,430) saptandı (Tablo 4).

TNF α ile hsCRP'nin tanısal performansına bakıldığında ise; TNF α 'nın 33,71 değeri için sensitivite %69, spesifite %86, pozitif prediktif değer %68,6, negatif prediktif değer %85,7 olarak saptanırken, hsCRP'nin 3,82 değeri için sensitivite %91, spesifite %91, pozitif prediktif değer %91,4, negatif prediktif değer %91,4 olarak saptandı (Şekil 1).

Tablo 4. Tnf α , hsCRP, Yaş ve LHFSH oranının korelasyonu		
Parametreler	P değeri*	rs
TNF α - hsCRP	<0,001	0,403
TNF α - Yaş	<0,001	-0,391
TNF α - LH/FSH oranı	0,252	0,139
hsCRP - Yaş	<0,001	-0,430
hsCRP - LH/FSH oranı	0,029	0,261
Yaş - LH/FSH oranı	0,939	-0,009

*; Spearman's rho correlation



Şekil 1. TNF α ve hsCRP'nin tanısal performansı

TARTIŞMA

PKOS, baskın özellik olarak insülin direncini veya hiperandrojenizm bulgularını gösterebilen heterojen bir hastalıktır. PKOS tanısı koymak için kullanılan kriterler farklılık göstermektedir. The Androgen Excess and PCOS Society'ye göre hiperandrojenizm, ovaryan disfonksiyon ve diğer olası sebeplerin dışlanması tanı için gerekli iken, Rotterdam kriterlerine göre hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve polikistik over görünümünden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir (20,21). PKOS sadece fertilitiyi değil, uzun dönem etkileriyle de kadın sağlığını olumsuz etkilemektedir.

Tablo 3. Subgrupların demografik ve biyokimyasal verilerinin karşılaştırılması.						
Parametreler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P değeri	
Yaş	28,78±5,83	32,25±5,52	24,11±3,96	24,76±4,02	<0,001 ^{a, b, d, e}	
VKİ (kg/m ²)	21,66±2,61	28,36±3,65	22,19±2,14	29,18±2,78	<0,001 ^{a, c, d, f}	
Bel/kalça oranı	0,73±0,04	0,77±0,04	0,75±0,05	0,82±0,06	<0,001 ^{a, c, f}	
TNF α (pg/ml)	27,91±6,53	24,76±8,30	39,32±10,56	34,83±9,44	<0,001 ^{a, b, d, e}	
hsCRP (mg/L)	3,07±0,51	3,29±0,54	4,10±0,25	4,10±0,37	<0,001 ^{a, b, c, d, e}	
Monosit/HDL oranı	8,74±2,68	9,86±3,73	8,90±3,24	11,06±3,12	0,075 ^a	
HOMA-IR	2,03±0,67	2,06±1,10	2,10±1,03	2,98±1,07	0,019 ^{a, c, f}	
Ürik asit (mg/dl)	4,23±0,72	4,37±0,79	3,97±0,97	5,23±1,03	0,003 ^{a, c, f}	
LH/FSH oranı	0,88±0,19	0,94±0,10	1,37±0,72	1,34±0,64	0,012 ^{a, b, c}	
Hiperan-drojenizm	Evet	4 (%17,4)	3 (%25,0)	13 (%72,2)	14 (%82,4)	<0,001 ^b
	Hayır	19 (%82,6)	9 (%75,0)	5 (%27,8)	3 (%17,6)	
İnsülin direnci	Evet	7 (%30,4)	4 (%33,3)	5 (%29,4)	12 (%70,6)	0,031 ^b
	Hayır	16 (%69,6)	8 (%66,6)	13 (%72,2)	5 (%27,8)	

a: Grup 1 Grup 2'den anlamlı olarak farklı, b: Grup 1 Grup 3'den anlamlı olarak farklı, c: Grup 1 Grup 4'den anlamlı olarak farklı, d: Grup 2 Grup 3'den anlamlı olarak farklı, e: Grup 2 Grup 4'den anlamlı olarak farklı, f: Grup 3 Grup 4'den anlamlı olarak farklı.
*: One-Way ANOVA, a: Kruskal-Wallis, b: Chi-Square

TNF α , makrofaj ve monositlerden salgılanan, birçok otoimmün hastalıkta inflamasyon sürecinde önemli rol oynayan bir sitokindir (22). TNF α 'nın teka hücrelerinde steroidegenezi stimüle ettiği, bunun yanında insülin ile insülin benzeri büyüme faktörü-1'in etkilerini doza bağımlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (23). Hiperandrojenizm ve IR, PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak saptanan bulgulardır. TNF α , PKOS'ta sık çalışılmış belirteçtir. Fakat TNF α seviyelerindeki heterojenite dikkat çekicidir. Gao ve ark. (24) yaptıkları metaanaliz bu konuya dikkat çekmektedir. Yazarlar bu durumun TNF α ölçüm metoduna ve total testosteron seviyelerindeki farklılıklara bağlı olabileceğini vurgulamışlardır. Sonuç olarak en çok heterojenitenin ELISA tekniğinde olduğunu saptamışlardır. Bununla beraber yapılan bir meta-analiz sonucunda PKOS'ta TNF α değerlerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin obeziteden bağımsız olarak IR ve hiperandrojenizm ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak TNF α değerleri PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. IR yokluğunda TNF α değerlerinde saptanan yükseliş, TNF α 'nın hiperandrojenizm patogenezindeki olası rolünü desteklemektedir.

IR'ın kronik düşük seviyede inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8). hsCRP IR, obezite ve dislipidemi ile yakından ilişkilidir (13,14). hsCRP ile PKOS arasındaki ilişkinin PKOS'un kendisinden mi yoksa PKOS'un neden olduğu glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi metabolik komplikasyonlardan mı olduğu net değildir. Oh ve ark. (25), eğer VKİ değerleri uygun gruplar kullanılırsa PKOS ve sağlıklı grup arasında hsCRP açısından fark olmadığını, hsCRP'nin kardiyovasküler komplikasyonları gösterebileceğini öne sürmüşlerdir. Kim ve ark. (13), yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar saptamışlardır. Buna karşın Makedos ve ark. (26), normal ağırlıktaki PKOS grubunu ve sağlıklı grubu karşılaştırdıklarında, hsCRP'yi PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda PKOS grubunun ve sağlıklı grubun VKİ'si arasında fark olmamasına rağmen, hsCRP iki grup arasında farklı olarak bulunmuştur. Bu farklılık subgroup analizinde de izlenmiştir.

PKOS'un metabolik etkileri nedeniyle oksidatif strese, IR görülme olasılığında ve kardiyovasküler komplikasyonlarda artış olası bir durumdur. Bu noktada komplikasyonları öngörecekle veya risk skorlaması yapılmasına olanak sağlayacak belirteçler önem kazanmaktadır. M/HDL, daha önce kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiş bir belirteçtir (17,19). Usta ve ark. (27) M/HDL ile PKOS ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; M/HDL'nin PKOS tanısını desteklemede ve kardiyovasküler komplikasyonları öngörmeye faydalı bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Cakmak ve

ark. (28) ise M/HDL'nin MetS'i öngörmeye etkin olarak saptamışlardır. Buna karşın Cadirci ve ark. (29) yaptıkları çalışmada bozulmuş glukoz metabolizmasına ve artmış kardiyovasküler riske yatkınlık olduğu bilinen idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm hastalarında M/HDL'yi değerlendirmiş ve sonuç olarak herhangi bir ilişki ortaya koyamamışlardır. Yine Gunes ve ark.(30) ailevi akdeniz ateşi hastalarında sistemik inflamasyonu göstermek amacıyla M/HDL'yi kullanmışlar, fakat anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir. Bizim çalışmamızda da genel literatürün aksine PKOS ve sağlıklı grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

PKOS heterojen gruplara sahip bir sendromdur. Tanı kriterlerindeki farklılıklar da bu heterojeniteyi göstermektedir. Bizim çalışmamızda PKOS ile M/HDL ilişkisiz olarak saptanmıştır. Bilindiği gibi M/HDL, çalışmalarda kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede daha spesifik bulunmuştur. Bu durumda M/HDL ile IR'ın ilişkisini açıklamaktadır. PKOS ve kontrol grubunun örneklem sayısının azlığı buna sebep olmuş olabileceği düşüncesindeyiz. Gruplarımızı IR'a ve VKİ'ye göre değerlendirecek olursak iki grup arasında anlamlı bir fark görmemekteyiz. Burdan yola çıkarak TNF α ve hsCRP gibi iki inflamatuvar belirtecin iki grup arasında farklı olmasına karşın, M/HDL'nin ilişkisiz olması; çalışmamızdaki PKOS hastalarımızın insülin direnci varlığından çok hiperandrojenizmin daha ön planda olduğu hastalar olmasına bağlanabilir.

SONUÇ

TNF α ve hsCRP (kronik inflamasyon), PKOS hastalarındaki hiperandrojenizmin patogenezinde rol oynamaktadır. Bu sonuçların doğrulanması için PKOS'un heterojenitesine uygun grupların oluşturulduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017-KAEK-189_2019.12.11_11).

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan tüm hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Lauritsen M, Bentzen J, Pinborg A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2014; 29: 791-801.
- Mortada R, Williams T. Metabolic syndrome: polycystic ovary syndrome. *FP Essent* 2015; 435:30-42.
- Taghavi SA, Bazarganipour F, Montazeri A, Kazemnejad A, Chaman R, Khosravi A. Health-related quality of life in polycystic ovary syndrome patients: A systematic review. *Iran J Reprod Med* 2015; 13: 473.
- Savic-Radojevic A, Antic IB, Coric V, et al. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on glutathione peroxidase activity in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hormones* 2015; 14: 101-8.
- Sıklar Z, Berberoğlu M, Çamtosun E, Kocaay P. Diagnostic characteristics and metabolic risk factors of cases with polycystic ovary syndrome during adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28: 78-83.
- Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-a concise review. *Saudi Pharm J* 2016; 24: 547-53.
- Bansal AK, Bilaspuri G. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Vet Med Int* 2011; 2011. doi:10.4061/2011/686137.
- MJ, Janež A, Dolžan V. Interplay between oxidative stress and chronic inflammation in PCOS: The role of genetic variability in PCOS risk and treatment responses. *Polycystic Ovarian Syndrome*: Intech Open; 2019.
- Caserta D, Adducchio G, Picchia S, Ralli E, Matteucci E, Moscarini M. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 397-402.
- Ebejer K, Calleja-Agius J. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 536-40.
- Spritzler PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction* 2015; 149: R219-27.
- Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95: 1048-58.
- Kim JW, Han JE, Kim YS, Won HJ, Yoon TK, Lee WS. High sensitivity C-reactive protein and its relationship with impaired glucose regulation in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 259-63.
- Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 741-60.
- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994; 94: 1543-9.
- Stephens JM, Pekala P. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1991; 266: 21839-45.
- Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016; 22: 476-82.
- Ossoli A, Remaley AT, Vaisman B, Calabresi L, Gomaschi M. Plasma-derived and synthetic high-density lipoprotein inhibit tissue factor in endothelial cells and monocytes. *Biochem J* 2016; 473: 211-9.
- Vahit D, Akboga MK, Samet Y, Hüseyin E. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Biomark Med* 2017; 11: 535-40.
- ESHRE TR, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-88.
- Vilcek J. First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol* 2008; 181: 5-6.
- Spaczynski RZ, Arici A, Duleba AJ. Tumor necrosis factor-alpha stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod* 1999; 61: 993-8.
- Gao L, Gu Y, Yin X. High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: 10. e0164021.
- Oh JY, Lee J-A, Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A, Chung H. Serum C-reactive protein levels in normal-weight polycystic ovary syndrome. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 350.
- Makedos A, Goulis D, Arvanitidou M, et al. Increased serum C-reactive protein levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Hippokratia* 2011; 15: 323.
- Usta A, Avci E, Bulbul CB, Kadi H, Adali E. The monocyte counts to HDL cholesterol ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 34.
- Dincgez Cakmak B, Dundar B, Ketenci Gençer F, Aydın BB, Yildiz DE. TWEAK and monocyte to HDL ratio as a predictor of metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 66-71.
- Çadırcı K, İsra O, Tuba U, Keskin H, Çarlıoğlu A, Arıkan Ş. Monocyte to HDL-Cholesterol Ratio in Male with Hypogonadotropic Hypogonadism. *Ankara Eğt Arş Hast Derg* 2019; 52: 128-32.
- Gunes H, Duksal F, Parlak M. Can monocyte to HDL ratio be used as an inflammatory marker in children with familial mediterranean fever? *Ann Med Res* 2019; 26: 1453-7.

The utility of blood D-dimer levels predicting the diagnosis of pulmonary embolism in cancer patients

Kanserli hastalarda kan D-dimer değerlerinin pulmoner emboli tanısını öngörmedeki önemi

Çiğdem Özdilekcan¹, Tarkan Özdemir¹, Ümüþ Dilay Çimen¹, Melike Bahçecitapar²

¹University of Health Sciences Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Research and Training Hospital, Department of Pulmonology, Ankara, Turkey

²Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Statistics, Ankara, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Özdilekcan Ç, Özdemir T, Çimen ÜD, Bahçecitapar M. The utility of blood d-dimer levels predicting the diagnosis of pulmonary embolism in cancer patients. J Health Sci Med 2020; 3(3): 262-268.

ABSTRACT

Aim: Cancer patients have increased risk of thrombosis. However, the use of D-dimer as a biomarker in malignancies, major surgery, infections and pregnancy was not recommended since D-dimer values were detected in high levels without PE. In this study, we aimed to evaluate the D-dimer values for the selected group of patients in the light of their clinical and demographic data and to reveal the utility of blood D-dimer measurements in cancer patients as a clinical decision rule. Also we aimed to define a new cut-off value for cancer patients who accurately diagnosed as pulmonary embolism.

Material and Method: This single-center retrospective and cross-sectional study was based upon patients' medical reports. The D-dimer values above 500 mcg/dl (>500 mcg/dl) were considered as positive results.

Results: One hundred twenty-eight patients (44 cancer patients (the case), 84 without cancer history (the control)) with accurate diagnosis of pulmonary embolism were included in the study. The mean blood level of D-dimer in the control group was 1729.3±2272.5 mcg/dl while the same parameters were calculated as 3326.9±3162.2 mcg/dl in the group with history of cancer indicating that the presence of malignancy caused a higher level of D-dimer levels. The most appropriate cut-off value in cancer patients was found as 1205 mcg/dl which had the sensitivity of 74%, specificity of 64%. This value corresponded to 2.41 times of the upper limits of the D-dimer value according to our laboratory results.

Conclusion: For the diagnosis of PE the blood D-dimer values were absolutely a useful and a valuable parameter in cancer patients. We obtained a different cut-off value for D-Dimer in cancer patients which we think that will probably be a guidance for the future perspective of clinicians.

Keywords: Cancer, D-dimer, cut-off, pulmonary embolism

ÖZ

Amaç: Kanser hastaları artmış tromboz riskine sahiptirler. Tromboz biyobelirteçlerinden biri olan D-dimer'in malignite, major cerrahi, enfeksiyonlar ve gebelikte pulmoner emboli (PE) tanısında kullanılması önerilmemektedir, zira bu grup hastalarda gerçekte pulmoner emboli olmamasına rağmen değerler yüksek saptanmaktadır. Çalışmanın amacı, seçilen hasta grubunda D-dimer değerlerini klinik, demografik veriler ışığında değerlendirmek, D-dimer ölçüm değerlerinin kanserli hastalarda klinik karar mekanizmasındaki önemini ortaya koymaktır. Ayrıca kanserli hastalarda PE tanısını öngörmede bir eşik D-dimer değeri saptanacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, tek merkezli kesitsel ve retrospektif hasta kayıtları göz önüne alınarak klinik demografik veriler eşliğinde yapıldı. D-dimer değeri 500 mcg/dl üzerinde pozitif sonuç olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplam 128 kesin PE tanılı hasta; kanser-vaka (n=44) ve kanser dışı hasta-kontrol (n=84) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 61,30±13,24 (25-88) iken kanserli hasta grubunda yaş ortalaması 57,43±14,52 (22-84) bulundu. Kanserli hastaların dağılımında ilk üç sırayı akciğer, meme ve abdominal kanserler almaktaydı. Kanserli hastalar ile kontrol grubu hastalar arasında D-dimer seviyeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p<,001). D-dimer kontrol grubunda 1729,3±2272 mcg/dl iken kanser öyküsü olan hastalarda 3326,9±3162,2 mcg/dl olarak daha yüksek saptandı. Kanserli hasta grubunda D-dimer eşik değeri 1205 mcg/dl tespit edildi (sensitivite: %74, spesifite: %64). Bu değer, laboratuvar üst sınır değerimizin 2,41 katına karşılık gelmekteydi.

Sonuç: Kan D-dimer değerleri kanserin eşlik ettiği olgularda klinik karar aşamasında oldukça değerli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser hastalarında farklı bir eşik değer saptadık ve bu durumun klinisyenlerin gelecekteki bakış açılarına rehberlik edebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kanser, D-dimer, eşik değer, pulmoner emboli

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Tarkan Özdemir, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Demetevler Mah., 06200, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: tabiptarkan@hotmail.com

Received / Geliş: 20.04.2020 **Accepted / Kabul:** 13.05.2020



INTRODUCTION

The association between cancer and venous thromboembolism (VTE) which includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) was first described in 1865 by Trousseau (1). Cancer cells exert a prothrombotic effect on their microenvironment through direct and indirect mechanisms, which can manifest systemically and present clinically as thrombosis (2). The prothrombotic state characteristic of the malignant phenotype is the result of the interplay between the factors pertaining to Virchow's triad: hemostasis results from bed rest and vascular compression by the tumor mass; vessel injury is caused by intravasation of cancer cells. During the course of cancer the application of intravascular devices, and systemic long term therapies results with hypercoagulability due to mutual relationship among clinical risk factors, the tumor cell, and the host response (3).

Patophysiology of cancer is associated with thrombin and fibrin formation directly through the release of procoagulants by neoplastic cells (e.g., tissue factor, cancer procoagulant, and, to a lesser extent, tumor mucins) and indirectly through the release of cytokines and the production of factor X activating cysteine proteases, mucinous glycoproteins, and circulating tissue factor bearing microparticles, which lead to the activation of platelets, leukocytes, and endothelial cells (4).

Cancer patients with PE are susceptible to poor prognosis, reduced survival rates, substantial healthcare costs. Also, these patients have a higher risk of recurrence when compared with patients with no cancer group. Cancer progression, as a first; thrombosis as a second leading cause of death in cancer patients. These group unfortunately experiences with more treatment complications such as bleeding, however better quality of life and decreased mortality is achieved with the prompt diagnosis of PE (5,6).

It is almost certain that accurate diagnosis and treatment of pulmonary embolism in cancer patients is an important issue to prevent both mortality and morbidity rates. With an approach of pulmonary embolism (PE) suspicion and detection of biomarkers; unnecessary imaging procedures shall be reduced or quiet oppositely will encourage the physicians for further evaluation (7).

D-dimer is an indicator of coagulation activation and fibrinolysis (8). The D-dimer becomes detectable after activation of the coagulation system with production and subsequent degradation of cross-linked fibrin (9). Several previous studies indicated that D-dimer was associated with risk of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients and it is often used to rule out the diagnosis of pulmonary embolism (10).

However, some studies suggested that this biomarker was less accurate in cancer patients and cancer patients with normal D-dimer levels can present with pulmonary embolism (11). Therefore, D-dimer test positivity or negativity, cancer and PE association has got some unclear points as mentioned in the previous literature. In some circumstances such as malignancies, major surgery, infections and pregnancy, the use of D-dimer as a biomarker was not recommended since D-dimer values were detected in high levels without PE (11).

Clinical decision rule (CDR) to predict PE in patients with malignancy needs potential explanations and further cut-off evaluations will improve clinical efficiency. As well as being a diagnostic biomarker for VTE, high D-dimer values were mentioned to be associated with decreased survival and a predictor of treatment response with providing prognostic information in lung cancer patients (8,12).

In this study, we aimed to evaluate the D-dimer values in the selected group of patients in the light of their clinical and demographic data and to reveal the utility of D-dimer value measurements in cancer patients as a clinical suspicion point. Also, to define a new cut-off value for cancer patients who accurately diagnosed as pulmonary embolism.

MATERIAL AND METHOD

Study Design and Population

This single-center retrospective and cross-sectional study was based upon patient medical reports.

This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Ankara Dr. Adurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee (Permission granted: 12.2015, Decision no: 2015.351).

Between the years 2017-2019, the data of 128 patients with diagnosis of pulmonary embolism by the Chest disease department were collected. The demographic data, smoking status and rates (classified as current smoker, never smoker, former smoker) patient situation either hospitalized or outpatient during the course of diagnosis, initial symptoms during admission were recorded for all patients. Study population was divided into two groups regarding the accompanying illness. Patients those have had cancer were defined

as “the case” and those who did not were taken as “the control” group. Cases with the malignant and non-malignant disease history were separately evaluated. The data record of cancer patients were investigated according to the diagnosis (time of PE diagnosis), primary site of cancer, stage of the disease, tumoral dimension and the treatment approaches either surgery, chemotherapy or radiotherapy or combination of more than one treatment strategy. The verification of accurate diagnosis of PE was maintained for all patients (with either pulmonary computed tomographic angiography or ventilation perfusion scan). Patients were not allowed to be scanned by contrast enhanced tomography unless the renal functions were normal. In this circumstance scintigraphy was the safely preferred diagnostic method to verify the diagnosis.

Exclusion and Inclusion Criteria

Cancer patients who were suspected pulmonary embolism without definite diagnosis, hematological or coagulation diseases, hepatic and renal involvements, surgery or transfusion history within 3 months were excluded from the study. Patients with only history of solid tumors were included in the study. Control group selection was based on lack of cancer disease or history. Only the patients with accurate diagnosis of PE both in case and control group were included in the study. Patients with DVT without PE were excluded from the study. Most of the patients were performed venous doppler ultrasonography to identify the presence of DVT.

Measurement of D-dimer Levels

The blood samples were analyzed by immunometric system in coagulation device (SysmexR – Manufactured by Siemens company in Germany). The detected values between the interval 0-500 mcg/dl were considered as negative. The D-dimer values above 500 mcg/dl (>500 mcg/dl) were taken as positive results.

Statistical Analysis

The statistical analyses were performed in SPSS version 21.0 (IBM, Armonk, NY). Mann-Whitney U test was used to compare D-dimer values and ages for the patients who have cancer (the case) and those who do not (the control). Spearman correlation coefficients were calculated to assess the relationships between the potentially related variables. Kruskal-Wallis H test assessed the differences in D-dimer among more than two groups. In addition, groups were compared with chi-square test. Non-parametric methods were used because D-dimer data could not be assumed to be symmetrically distributed. A p-value < 0.05 was considered significant. The ability of D-dimer scores to discriminate between patients with (‘the case’) and without (‘the control’)

cancer in this study was investigated with receiver operating characteristic (ROC) analysis. The area under the ROC-curve (AUC) was calculated as a measure for the discriminative ability of D-dimer scores. The AUC indicates the probability that the D-dimer score correctly identifies the patient in case group. AUC was found to be as 0.73 representing fair discrimination.

RESULTS

Baseline and Clinical Characteristics

128 patients [44 with cancer history (the case), and 84 without cancer history (the control)] were included in the study. In means of age there was no statistically significant difference between the cancer and the control group ($p>0.05$). No difference was found statistically about smoking between the cancer and control group ($p>0.05$). The majority of non-smoker (never smokers+former smokers) patients were not with cancer diagnosis (39/55, 70.9%). When the initial respiratory symptoms for PE were questioned for all patients (chest pain, and dyspnea) the majority of patients were in the control group those had chest pain (39/42, 92.9%). Also in the control group, 65.4% of patients experienced acute onset dyspnea. The distribution of cancer patients according to their primary cancer diagnosis was as follows: (lung 14 patients, breast 9 patients, colorectal-pancreas and stomach 8, lymphoma 5, ovarian tumors 4, extremity sarcomas 2, brain tumors 2)

The location of PE was analyzed and the majority of non-cancer patients (control group) had right-sided lung involvement (55.7%). However, cancer patients nearly equally distributed for the right and the left-sided involvement (39.5% and 40%, respectively).

As shown in **Table 1** there was a statistically significant difference between the cancer and the control group in means of hospital admission types ($\chi^2=33.51$, $p<.001$). A statistically significant difference was obtained between the gender and malignancy status ($\chi^2=5.02$, $p<.05$). Among the participants of the study 72.1% of the females were the control group and the remaining 27.9% were the cancer group. Also the rate of male patients who contributed the study was detected as 52.4% in control and 47.6% in cancer group. There was no statistically significant difference between the smoking and disease status ($p>0.05$). No significant correlation was found between the diagnostic method of PE (either with computed tomographic angiography (CTPA) or ventilation perfusion (V/Q) scan) and disease status of the study group ($\chi^2=1.35$, $df=1$, $p=0.24>0.50$). Majority of patients were diagnosed with CTPA in cancer group (37%) however majority non- cancer patients (46%) were diagnosed with V/Q scan.

Table 1. Basic characteristics of the study population

		Disease Status n (%)			p-value†
		Non-cancer (control)	Cancer (case)	Total	
Type of hospital admission	Polyclinical admission to chest disease	71 (82.6)	15 (17.4)	86 (100)	<.001*
	Outpatient consulted from chest disease	9 (29.0)	22 (71.0)	31 (100)	
	Hospitalized and consulted from chest diseases	4 (36.4)	7 (63.6)	11 (100)	
	Total	84	44	128	
Gender	Female	62 (72.1)	24 (27.9)	86 (100)	0.033*
	Male	22 (52.4)	20 (47.6)	42 (100)	
	Total	84 (65.6)	44 (34.4)	128 (100)	
Smoking status	Never smoker	39 (70.9)	16 (29.1)	55 (100)	0.268
	Current smoker	16 (59.3)	11 (40.7)	27 (100)	
	Former smoker	11 (52.4)	10 (47.6)	21 (100)	
	Total	66 (64.1)	37 (35.9)	103 (100)	
Diagnostic procedures	*CTPA	40 (74.1)	14 (25.9)	54 (100)	0.244
	Ventilation perfusion scan	43 (64,2)	24 (35.8)	67(100)	
	Total	83 (68.6)	38 (31.4)	121 (100)	

*: p<0.05
 †: Chi-square test
 *CTPA: Computed tomographic angiography

D-Dimer Outcomes in Cancer and Non-Cancer Patients

There was no statistically significant difference between the cancer types in means of D-dimer values ($r_s=0.231$, $p>0.05$). When the association between stage of the primary lung cancer and the level of D-dimer values were analyzed there was a weak and the same direction correlation which was not statistically significant ($r_s=0.341$, $p>0.05$). The dimension of the tumor and the level of D-dimer was also analyzed and there was a very weak and negative correlation between the short axis of the tumor and the D-dimer values ($r_s=-0.164$, $p>0.05$). Similar correlation was found between the long axis of the tumor and the D-dimer values ($r_s=-0.246$, $p>0.05$).

When the site of pulmonary thrombus location either in right or left lung was evaluated for the case and the control group with chi-square analysis, no statistically significant difference was obtained ($\chi^2=2.70$, $sd=2$, $p>0.05$). Also no correlation was found between the D-dimer values and the location of pulmonary embolus either in right, left or bilateral involvement ($\chi^2=7.70$, $sd=2$, $p>0.05$).

There was a strong correlation between the cancer and the control group in means of blood D-dimer levels ($\chi^2=4.121$, $p<.001$). The mean blood level of D-dimer in the control group patients was 1729.3 ± 2272.5 mcg/dl, while the same parameters were calculated as 3326.9 ± 3162.2 mcg /dl in the group with history of cancer indicating that the presence of malignancy caused a higher level of D-dimer according to Mann Whitney U test as shown in **Table 2**. Lymphoma patients (n=5) had a D-dimer level of 980-1210 mcg/dl (mean: 1133 mcg/dl) similar to the results of non- cancer patients.

When the ROC curve was performed in order to determine the cut-off value of D-dimer for the cancer patients, the AUC (area under curve) was calculated as 0.73 which indicates that the diagnostic value of the variable D-dimer was statistically significant ($p<0.001$). The most appropriate cut-off value in cancer patients was found as 1205 mcg/dl which had the sensitivity of 74%, specificity of 64% (**Figure 1**). This result also indicated that in cancer patients the level of D-dimer with the value of 1205 mcg /dl could verify the PE diagnosis with a possibility of 0.74 and could also predict the cancer patients without PE with a possibility of 0.64. This value corresponded to 2.41 times of the upper limits of the D-dimer value according to our laboratory results.

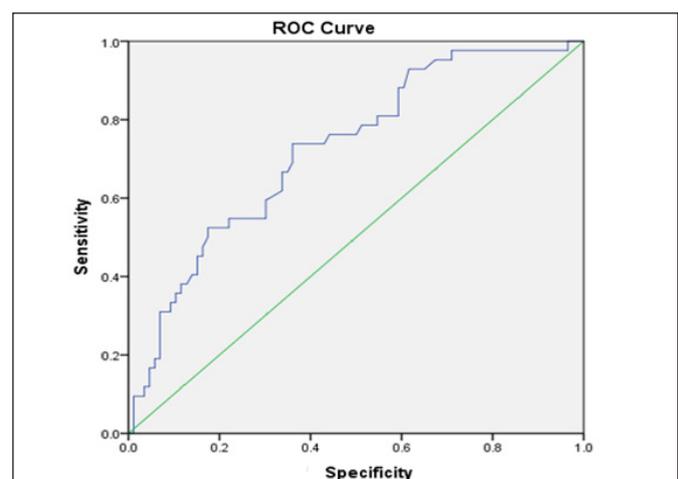


Figure 1. The ROC curve analysis predicting the value of D-dimer in cancer patients

Table 2. The level of blood D-dimer levels (mcg/dl) in the study group

Disease status	n	Mean±SD	Min	Max	p-value†
Control (non-cancer)	84	1729.3±2272.5	190	15590	<.001*
Cancer patients	44	3326.9±3162.2	500	11920	

†: Mann Whitney U test

DISCUSSION

The findings of this present study demonstrated a strong correlation between the cancer and the non- cancer patient group in means of blood D-dimer levels.

Cancer itself and treatment course, immobility, agents used during treatments, surgical approaches and other comorbidities can all be underlying thrombogenic factors. For cancer patients, who present to emergency services timely prompt diagnosis is essential since the diagnosis and management of clinically suspected pulmonary embolism can influence the clinical outcomes. Primary symptoms of malignancy can also mimic the symptoms of PE which causes diagnostic difficulty (13).

Cancer patients are at risk for deep vein thrombosis as well as pulmonary embolism. The clinical presentation of these patients varies according to tumor type, grade and stage but the symptoms and signs in clinical practice may frequently be silent or often unspecific that can sometimes be under estimated. Biomarkers are important to reveal and reflect the activity of the coagulation cascade (5,6). Historical aspect indicated that in some circumstances such as malignancies, major surgery, infections and pregnancy the use of D-dimer as a biomarker was not recommended since D-dimer values were detected in high levels without PE (6,7). From the clinical aspect, detection of biomarkers will be helpful for early identification of cancer patients with risk of PE and focus on an anticoagulation treatment and a primary prevention and D-dimer as a biomarker even be a valuable biomarker for prediction of recurrent thromboembolic diseases in cancer patients after discontinuation of anticoagulation (14).

Several studies indicated that D-dimer values were associated with the risk of PE in cancer patients. Stender et al. (15) reported in their cohort study that positive preoperative D-dimer value was associated with a higher cumulated incidence of postoperative deep venous thrombosis. Similarly, another study of Kodama J et al. (16) focused on 267 Japanese women with gynecologic cancer in their prospective study and found out that high plasma D-dimer levels on postoperative day 3, were independent risk factors for postoperative VTE. In a study of Ferreri P et al. (17) detection of D-dimer levels prior to chemotherapy was reported as an important marker in lung cancer patients for VTE risk stratification helping in identifying individuals who could benefit from thromboprophylaxis.

Cosmi B et al. (14) concluded in their cohort study of 88 cancer patients with follow-up for 2 years, with a cut-off value of 500 ng/mL D-dimer values could be an important biomarker and independent risk factor for prediction of recurrent VTE in cancer patients after the discontinuation of anticoagulant treatment.

In the analysis of prospective Vienna Cancer and Thrombosis study (CATS) D-dimer was found to be a valuable biomarker for the prediction of VTE in cancer patients with a cut-off level of 1.44 μ g/ml representing the 75th percentile of the total study population. D-dimer levels were measured by a quantitative latex assay (18).

Similar with our results Arpaia et al. (10) in their study conducted with 124 cancer patients with various entities found D-dimer cut-off with the value of 0.65 μ g/ml. Several studies also focused on different biomarkers in predicting VTE in cancer patients such as platelet counts, erythropoiesis stimulating agents, prothrombin fragment 1+2 and fibrinogen.

It has been reported that cancer patients benefit from the prediction rules of clinical data as well as plasma D-dimer levels that help to determine the risk of PE. Regardless of cancer type and stage plasma d-dimer values used to be reported as lower predictive value in cancer patients. Among the patients with hematological malignancies the level of plasma D-dimer was found to have low sensitivity in a previous report of Qdaisat et al. (19). Thus, they concluded that PE could occur in normal D-dimer values in these group of patients.

Our study group consisted of different system solid tumors with lymphoma group but other hematological cancers were excluded. In this lymphoma group the plasma level of D-dimer values were found similar as the non- cancer (control group). Lung cancer, breast and gastro intestinal tumors were the most cancer types in our study group. Previous studies reported that aggressive cancer types apparently were associated with a high thrombogenic potential, thus patients those developed VTE had poorer prognosis when compared with the patients without VTE (20,21).

A previous report of Qdaisat et al. (19) evaluated the cancer patients with suspected pulmonary embolism within the results of the American College of Physicians Guideline. In their large series including 380 patients, fifty-seven patients underwent unnecessary D-dimer evaluation, and 71 patients with negative D-dimer test results underwent nonindicated CTPA. PEs were found in 6% of low-risk patients, 10% of intermediate-risk patients, and 25% of high-risk patients. They concluded that The ACP guideline had negative predictive value of 99% and sensitivity of 97% in predicting PE (13).

Both for our institution and the other centers those follow-up cancer patients it is a basic dilemma to avoid the patients from unnecessary further attempts including exposure to radiation. Physicians try to do their best for accurate diagnosis without delay, on the other hand try to protect the patients from hazardous radiation. As a clinical problem to be solved, we decided to obtain the utility of D-dimer in cancer patients for the diagnosis of PE and to observe the cut-off value which directs the physicians at least in the suspicion point of PE.

Our study had potential limitations; first the retrospective design and relatively small number of sample size with single center results did not allow us further evaluation and information. The number of patients revealed only the individuals either consulted or applied to Chest Disease Department of Ankara Oncology Hospital and diagnosed as PE accurately. Secondly the cancer types had heterogeneity with various type of cancers and with lack of the false negative or positive results of measurements. On the other hand, of our study results can remove the doubts especially about the importance and levels of D-dimer in cancer patients which was significantly higher than the control group.

D-dimer testing can be useful for the diagnosis and follow-up of a variety of thrombosis based clinical conditions including disseminated intravascular coagulation (DIC), VTE, ischemic cardiomyopathy, stroke and thrombolytic treatments (22). Many types of D-dimer assays have been developed that can be broadly divided into 3 categories. (a) ELISAs, which are quantitative and highly sensitive, but time consuming; (b) latex-based immunoassays performed manually with visual inspection that are semiquantitative and less sensitive than the ELISA, but more rapid; and (c) latex-based automated assays with immunoturbidimetric readings. The latter are quantitative, as sensitive as the ELISA, and very rapid and can be performed on a regular coagulometer (23). Our D-dimer assay method was based latex enhanced immunoturbidimetric assay which is less sensitive than ELISA but more rapid.

CONCLUSION

In conclusion, blood D-dimer values were absolutely a useful and a valuable parameter in cancer patients for the diagnosis of PE. With the cut-off value of 1205 mcg /dl and the 2.41 times of the upper limit of measured D-dimer values can have validity to predict PE in various cancer patients. These results can help to distinguish the need for further evaluation in cancer patients with a simple blood test. Future prospective trials are needed with large data samples which can lead a better understanding about the cut-off values of D-dimer indicating the false positive and negative results.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee (Permission granted: 12.2015, Decision no: 2015.351).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Trousseau A. Phlegmasia Alba Dolens. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris, London: New Sydenham Society. 1865; 3: 695-727.
2. Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW. Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4902-11.
3. Zwicker JJ, Furie BC, Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 126-36.
4. Donnellan E, Kevane B, Bird BRH, et al. Cancer and venous thromboembolic disease: From molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014; 21: 134-43.
5. Jeong J, Jeong MJ, Choi K, et al. Clinical outcomes of comorbid cancer patients with venous thromboembolism: A retrospective, single-center study in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17181.
6. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632-4.
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104: 2822-9.
8. Zhou YX, Yang ZM, Feng J, Shan YJ, Wang WL, Mei YQ. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer: A meta-analysis. *Tumour Biol* 2013; 34: 3701-4.
9. Kupp S, Pöss J. Importance of biomarkers in pulmonary embolism. *Internist (Berl)* 2019; 60: 571-7
10. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013; 122: 2011-8.
11. Qdaisat A, Wu CC, Yeung SJ. Normal D-dimer levels in cancer patients with radiologic evidence of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48: 174-9.
12. Ge LP, Li J, Bao QL, Chen P, Jiang Q, Zhu LR. Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 57-64.
13. Qdaisat A, Yeung SJ, Variyam DE, et al. Evaluation of cancer patients with suspected pulmonary embolism: Performance of the American College of Physicians guideline. *J Am Coll Radiol* 2020; 17: 22-30.
14. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica* 2005; 90: 713-5.
15. Stender MT, Frøkjær JB, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Thorlacius-Ussing O. Preoperative plasma D-dimer is a predictor of postoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients: A clinical, prospective cohort study with one-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 446-51.

16. Kodama J, Seki N, Masahiro S, et al. D-dimer level as a risk factor for postoperative venous thromboembolism in Japanese women with gynecologic cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 1651-6.
17. Ferroni P, Martini F, Portarena I, et al. Novel high-sensitive D-dimer determination predicts chemotherapy -associated venous thromboembolism in intermediate risk lung cancer patients. *Clin Lung Cancer* 2012; 13: 482-7.
18. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4124-9.
19. Qdaisat A, Soud RA, Wu CC, et al. Poor performance of D-dimer in excluding venous thromboembolism among patients with lymphoma and leukemia. *Haematologica* 2019; 104: 265-8.
20. Dentali F, Ageno W, Pierfranceschi MG, et al. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1081-3.
21. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712-23.
22. Armando Tripodi. D-Dimer Testing in Laboratory Practice *Clinical Chemistry* 2011; 57: 1256–62.
23. Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, et al. Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 556–60.

Gaz kromatografi-kütle spektrometresi ile gazdan arındırma ve tutma yöntemiyle Kocaeli bölgesi içme sularında trihalometan analizi

Analysis of trihalomethanes in potable waters of Kocaeli region by gas chromatography-mass spectrometry purge and trap

İsmail Sunar¹, Mahmut Kopan¹, Soner Akgün¹

¹İSU Genel Müdürlüğü Çevre Koruma ve Kontrol Dairesi Başkanlığı Merkez Laboratuvarı, Kocaeli, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Sunar İ, Kopan M, Akgün S. Gaz kromatografi-kütle spektrometresi ile gazdan arındırma ve tutma yöntemiyle Kocaeli bölgesi içme sularında trihalometan analizi J Health Sci Med 2020; 3(3): 269-277.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada Kocaeli bölgesinde içme suyu arıtım proseslerinde kullanılan klor ve bileşiklerinin dezenfeksiyon işlemi sonrasında içme sularında oluşan trihalometan (kloroform, tribromometan bromodiklorometan, dibromoklorometan) gibi uçucu organik bileşiklerin insan sağlığını ve içme suyu kalitesinin yapısını bozabilecek yan ürünlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kocaeli bölgesinde yapılan çalışmalarda iki farklı noktadan (A-B) olmak üzere farklı günlerde alınan toplam 10 adet numune üzerinde analizler yapıldı. Analitiksel değerlendirmeler kantitatif olarak gaz kromatografi-kütle spektrometresi ile gazdan arındırma ve tutma cihazı ile gerçekleştirildi. Yapılan verifikasyon çalışmalarında on tekrarlı çalışmalar neticesinde ölçülebilir en düşük dedeksiyon limiti 0,010 µg/l ve ölçülebilir en düşük miktar limiti 0,051 µg/l olarak hesaplandı.

Bulgular: Her iki noktadan yapılan çalışmalarda A noktasından alınan 5 adet içme suyu numunelerinin toplam trihalometan miktarının; 32,81 µg/l (ppb), B noktasından alınan 5 adet içme suyu numunelerinin toplam trihalometan miktarının; 32,93 µg/l (ppb) olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda her iki noktadan alınan numunelerde coğrafi konumları farklı olmasına rağmen miktarsal olarak büyük farklılıklar olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, ile yapılan analizler sonucunda uluslararası standartlarda yer alan Çevre Koruma Ajansı tarafından içme sularında klorlama sonucu oluşan toplam trihalometan miktarının yönetmeliklerde belirtilmiş olan 100 µg/l (ppb) limit değerinin altında kaldığı gözlemlendi. Dünyada birçok ülkede kullanılan klorlama prosesinin oluşturduğu zararlı yan ürün miktarını en aza indirmek ve içme suyu kalitesini arttırmak için, ileri oksidasyon proses türlerinden olan Ultrases, Hidrojen Peroksit (H₂O₂), Fenton vb. proseslerden faydalanılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gaz kromatografi-kütle dedektörü, GC-MS, trihalometanlar, THM

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to determine the by-products of volatile organic compounds such as trihalomethane (chloroform, tribromomethane bromodichloromethane, dibromochloromethane), which are formed in drinking water after disinfection of chlorine and its compounds used in drinking water treatment processes.

Method: In the studies carried out in the Kocaeli region, analyzes were performed on a total of 10 samples from two different points (A-B) on different days. Analytical evaluations were performed quantitatively with the gas chromatography-mass spectrometry purge and trap device. In the verification studies, the lowest measurable detection limit was calculated as 0.010 µg/l and the lowest measurable limit was 0.051 µg/l as a result of ten repetitive studies.

Results: In the studies conducted from both points, the total trihalomethane amount of 5 drinking water samples taken from Point A; 32.81 µg/l (ppb), total trihalomethane amount of 5 drinking water samples taken from point B; it has been observed to be 32.93 µg/l (ppb). In the studies conducted, it was determined that there is no large amount of differences in the samples taken from both points, although their geographical locations were different.

Conclusion: As a result of this analysis, it was observed that the total amount of trihalomethane formed as a result of chlorination in drinking water by the Environmental Protection Agency, which is included in international standards, remaining below the limit value of 100 µg/l (ppb) specified in the regulations. Advance oxidation processes can be used to improve drinking water quality.

Keywords: Gas chromatography-mass detector, GC-MS, trihalomethanes, THM

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: İsmail Sunar, İSU Genel Müdürlüğü Çevre Koruma ve Kontrol Dairesi Başkanlığı Merkez Laboratuvarı, Kocaeli, Türkiye

E-mail / E-posta: isunar@isu.gov.tr

Received / Geliş: 24.04.2020 **Accepted / Kabul:** 13.05.2020



GİRİŞ

Dünya da birçok alanda kullanılan klorür ilk olarak 17. yüzyılda İsveç'te keşfedilmiştir. 18. yüzyılda yapılan çalışmalarda dezenfeksiyon özelliği henüz keşfedilmemişken su içerisindeki kokuları gidermek amacıyla kullanılmaktaydı. Yeni bulgularla beraber klorlama, dezenfeksiyon amaçlı kullanımı 19. yüzyılda İngiltere'de başlanmış olup, mikrobiyolojik faaliyetleri en aza indirmesi (tifo ve kolera gibi) hastalık yapan bakteri türleri üzerinde etkisi, maliyetinin düşük, uygulanabilirliği kolay olması nedeniyle günümüzde en yaygın dezenfeksiyon aracı olarak tüm dünyada kullanılmaktadır (1).

Rook Bellar ve Lichtenberg (2), 1974 yılında yaptığı çalışmalar sonucunda içme sularının klorlanması bir sonucu olarak trihalometan veya dezenfeksiyon yan ürünlerinin oluştuğunu gözlemlenmiştir.

Trihalometanlar yüzeysel sularda bulunan organik bileşiklerin (humik ve fulvik asit) türevlerinin klor ile kimyasal reaksiyona girmesi sonucu oluşan yapılar olarak tanımlanır. Bunun yanı sıra uçucu organik bileşik olarak tanımlanmaktadır. Güncel olarak 600'den fazla dezenfeksiyon yan ürün olduğu bilinmekte ve her geçen yıl sayıları artmaktadır (3). Bu gruplar genellikle en sık gözlenen dört tür ile sınırlıdır.

1. Trihalometan yapıları 4'e ayrılır.
2. Bromodiklorometan (CHBrCl₂)
3. Dibromoklorometan (CHClBr₂)
4. Kloroform (CHCl₃)
5. Bromoform (CHBr₃)

Trihalometan gruplarından günümüzde içme sularında en çok rastlanan formu kloroform (CHCl₃) olup, su arıtım proseslerinde klorlama sırasında dezenfeksiyon yan ürünleri olarak ikincil mikro kirleticilerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. ABD'de Çevre Koruma Ajansı (EPA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından B2 kategorisinde kanser oluşturma etkisine sahip grup olarak sınıflandırılır (4). Trihalometan konsantrasyonlarının fazla olduğu içme sularında, trihalometanların insan sağlığını olumsuz yönde etkilemesi sonucu böbreklerde, karaciğerde ve merkezi sinir sisteminde kalıcı hasar oluşturduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca trihalometanlar insan üzerinde yutma, solunum yoluyla veya deri teması ile maruz kalındığında kanserojen etkiye sahip olduğu da bilinmektedir (4). İçme sularında oluşabilecek trihalometan miktarlarını belirlemede kullanılan bir dizi standart metodoloji mevcuttur (5). Yaygın olarak kullanılan analitiksel metotlardan bazıları;

1. Sıvı-sıvı ekstraksiyonu
2. Katı faz ekstraksiyonu
3. Katı faz mikro ekstraksiyonu
4. Dynamic headspace purge and trap (6-7).

Trihalometan analizi sırasında, yukarıdaki yöntemlerin hepsi ekipman erişime bağlı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır, fakat bu yöntemlerin bazı dezavantajları vardır.

Sıvı-sıvı ekstraksiyonları ile yapılan analizlerde, birden fazla solventler ile direk etkileşmesi sebebiyle yüksek oranda kontaminasyon riskine sahiptir.

Katı faz ekstraksiyonlarında ise düşük geri kazanım yüzdesine sahip, diğer yöntemlere göre daha yavaştır. Analizlerin yavaş gerçekleşmesi sebebi ile analiz sırasında olası trihalometan konsantrasyonlarının kaybını arttırır (6,7).

Katı faz mikro ekstraksiyonu nispeten diğer yöntemlere göre ucuz, etkili ve kullanım kolaylıkları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde genellikle yarı-kantitatif olarak algılanmaktadır (6,7).

Dynamic Headspace Purge&Trap en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bu yöntemin dezavantajı ise analiz süresi diğer yöntemlere oran ile daha uzun sürede gerçekleşmektedir (6,7).

Uçucu organik bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, karbon zincirlerinden oluşan, normal oda sıcaklığında yüksek buhar basıncına sahip organik kimyasallardır. Amerikan Test ve Malzeme Kurumu'nun D3960 test yöntemine göre, Uçucu organik bileşikler 25°C'de 13,3 Pa (0,1 mm Hg)'dan daha büyük bir buhar basıncına sahiptirler (8).

Uçucu organik bileşiklerin kaynama noktaları 40 °C ile 260 °C arasında değişmektedir.

Buna ek olarak, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 50 °C ile 100 °C arasında kaynama noktasına sahip bileşikler çok uçucu organik bileşikler (ÇUOB) olarak sınıflandırmaktadır (9). **Tablo 1**'de gösterilmiştir (10-13).

Uçucu organik bileşikler sahip oldukları kimyasal yapıları ve fiziksel özellikleri sayesinde su ortamında kolayca yayılabilmektedirler. Özellikle, suda çözünürlük, log Kow, akışkanlık, iyonlaşma potansiyeli, yüzey gerilimi parametreleri bu maddelerin ortama yayılma durumlarını belirleyen en önemli özelliklerin başında gelmektedir. Henry sabiti ise kimyasal denge durumunda olan bir maddenin su içindeki derişimi ve uçuculuk potansiyeli hakkında fikir vermektedir (14).

Tablo 1. Suda bulunan bazı önemli UOB'lerin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Uçucu Organik Bileşik	Molekül Formülü	Kaynama Noktası (°C)	Buhar Basıncı (mm Hg)	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Renk	Suda Çözünürlük (mg/L) (25 °C)	Yoğunluk (g/cm ³)	Suda Koku Eşiği (mg/L)	Yüzey Gerilimi (dynes/cm)	Akışkanlık (mP)	İyonizasyon Potansiyeli (eV)	Log Kow	Henry Sabiti (atm.m ³ /mol)
Diklorometan	CH ₂ Cl ₂	39,6	58,4 (25 °C)	84,93	Renksiz	13200	1,33	-	28,2	4,4	11,32	1,25	2,19x10 ⁻³
1,1-dikloroetan	C ₂ H ₄ Cl ₂	57,3	180,0 (20 °C)	98,95	Renksiz	8600	1,24	-	24,1	8,4	11,05	1,48	5,62x10 ⁻³
Triklorometan	CHCl ₃	61,0	158,3 (20 °C)	119,37	Renksiz	7950	1,48	2,4	27,1	5,6	11,42	1,97	3,67x10 ⁻³
1,2-dikloroetan	C ₂ H ₄ Cl ₂	83,5	61,0 (20 °C)	98,95	Renksiz	8600	1,25	-	32,2	8,4	11,05	1,48	9,79x10 ⁻⁴
Benzen	C ₆ H ₆	80,1	95,2 (25 °C)	78,11	Açık Sarı	1790	0,88	2,0	28,2	6,0	9,24	2,13	5,55x10 ⁻³
Trikloroetenil	C ₂ HCl ₃	86,7	58,0 (20 °C)	131,38	Renksiz	1280	1,46	0,5	29,3	5,5	9,45	2,61	1,00x10 ⁻²
Bromodiklorometan	CHBrCl ₂	92,1	50,1 (20 °C)	163,82	Renksiz	3968	1,90	-	-	-	10,88	2,00	1,60x10 ⁻³
Toluen	C ₆ H ₅ CH ₃	110,6	28,4 (25 °C)	92,14	Renksiz	526	0,87	2,1	29,4	5,6	8,82	2,73	6,64x10 ⁻³
Dibromoklorometan	CHBr ₂ Cl	119,0	5,5 (25 °C)	208,28	Açık Sarı	2700	2,38	-	-	-	10,59	2,16	7,83x10 ⁻⁴
Tetrakloroeten	C ₂ Cl ₄	121,3	12,8 (20 °C)	165,82	Renksiz	206	1,62	4,7	31,7	9,3	9,32	3,40	1,84x10 ⁻²
Tetraklorometan	CCl ₄	76,5	91,3 (20 °C)	153,81	Renksiz	793	1,59	50,0	-	2,0	11,47	2,83	3,04x10 ²
Etilbenzen	C ₈ H ₁₀	136,0	6,8 (20 °C)	106,17	Renksiz	169	0,90	-	29,2	6,4	8,76	3,15	7,88x10 ⁻³
m-ksilen	C ₈ H ₁₀	139,4	8,4 (25 °C)	106,17	Renksiz	160	0,86	-	28,8	5,8	8,56	3,20	7,18x10 ⁻⁴
p-ksilen	C ₈ H ₁₀	138,4	8,8 (25 °C)	106,17	Renksiz	165	0,86	-	28,0	6,0	8,44	3,15	6,90x10 ⁻⁴
o-ksilen	C ₈ H ₁₀	144,4	6,7 (25 °C)	106,17	Renksiz	178	0,88	1,8	29,8	6,7	8,56	3,12	5,18x10 ⁻⁴
Stiren	C ₈ H ₈	145,2	4,5 (20 °C)	104,15	Açık Sarı	300	0,91	0,7	32,3	7,0	8,47	2,95	2,75x10 ⁻⁵
Tribromometan	CHBr ₃	149,5	5,3 (20 °C)	252,73	Renksiz	3100	2,89	0,3	41,5	-	10,48	2,40	5,35x10 ⁻⁴
Izopropilbenzen	C ₉ H ₁₂	152,4	4,5 (25 °C)	120,20	Renksiz	50	0,86	-	27,7	7,4	8,75	3,66	1,15x10 ⁻³
n-propilbenzen	C ₉ H ₁₂	159,2	3,4 (25 °C)	120,20	Renksiz	23	0,86	-	-	-	8,72	3,69	1,05x10 ⁻³
1,3,5-trimetilbenzen	C ₉ H ₁₂	164,7	1,9 (20 °C)	120,20	Renksiz	48	0,86	0,2	2,8	-	8,39	3,42	8,77x10 ⁻⁴
1,2,4-trimetilbenzen	C ₉ H ₁₂	168,0	7,0 (44 °C)	120,20	Renksiz	57	0,88	-	29,7	-	8,27	3,78	6,16 x10 ⁻³
1,3-diklorobenzen	C ₆ H ₄ Cl ₂	214,0	3,4 (38 °C)	146,99	Renksiz	125	1,29	-	36,2	10,4	9,07	3,53	3,10x10 ⁻³
1,4-diklorobenzen	C ₆ H ₄ Cl ₂	173,0	2,2 (25 °C)	146,99	Renksiz	79	1,25	-	31,4	8,4	8,98	3,44	2,43x10 ⁻³
1,2-diklorobenzen	C ₆ H ₄ Cl ₂	174,1	1,7 (25 °C)	146,99	Açık Sarı	156	1,30	0,3	36,6	13,2	9,06	3,38	1,90x10 ⁻³
1,3,5-triklorobenzen	C ₆ H ₃ Cl ₃	180,1	1,4 (25 °C)	181,44	Renksiz	6	1,46	-	-	8,4	-	4,19	1,89x10 ⁻⁴
1,2,4-triklorobenzen	C ₆ H ₃ Cl ₃	208,0	10,0 (78 °C)	181,44	Renksiz	49	1,45	3,0	-	-	-	4,02	1,42x10 ⁻³
1,2,3-triklorobenzen	C ₆ H ₃ Cl ₃	213,5	1,0 (25 °C)	181,44	Renksiz	30	1,45	3,0	-	16,8	-	4,05	1,25x10 ⁻³
Naftalin	C ₁₀ H ₈	218,0	0,1 (25 °C)	128,17	Kahverengi	31	1,16	6,8	31,8	7,5	8,12	3,30	4,83x10 ⁻⁴
Hezokloro-1,3-bütadien	C ₄ Cl ₆	215,0	0,2 (25 °C)	260,74	Renksiz	3	1,56	-	-	24,5	-	4,78	8,15x10 ⁻³

Uçucu organik bileşiklerin yüksek buhar basıncı (düşük kaynama noktası), çok sayıda molekülünün daha serbest olarak hareket edip, maddenin hızlı bir biçimde form değiştirmesine sebep olur. Bu durum, maddelerin bulunduğu ortama kolayca yayılmalarına neden olmaktadır (15). Çoğu uçucu organik bileşikler, ortamda kalıcı ve hareketli olmasını sağlayan çeşitli özellikleri mevcuttur. Bu sebeple, insanlara ve sucul organizmalara ulaşarak, kanserojenik, mutajenik ve toksik etki yapabilmektedir (15).

Uçucu organik bileşikler su ortamında bulunması, çoğu zaman bir üretim alanından gelen bir kimyasal dökülme veya endüstriyel kirlilik belirtisidir. Uçucu organik bileşikler yağ giderici çözücüler, yakıtlar, boyalar, yapışkanlar, soğutucular, deodorantlar, petrol esaslı yakıtlarla ve farmasötik ve tarımsal ürünlerin üretiminde bulunabilmektedir (16-18).

Trihalometan oluşumuna etki eden faktörler,

1. Sıcaklık
2. Klor ile temas süresi
3. pH
4. Klor konsantrasyonu
5. Doğal organik madde miktarı
6. Bromür konsantrasyonu olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (19-20).

İlk olarak sıcaklığın artması, reaksiyon hızının artmasına neden olacağından trihalometan oluşum miktarında artış gözlemlenebilir (21).

Klor ile temas süresi arttırıldığından su içerisinde bulunan yüksek konsantrasyonlardaki klorür, bromür, pH ve organik madde miktarının artırılması bu bileşiklerin oluşumuna neden olur (22).

Su kaynaklarındaki trihalometan bileşiklerin giderilmesinde birçok farklı teknikler kullanılmıştır. Koagülasyon, sedimentasyon ve kum filtrasyonu gibi bazı su arıtım işlemlerinde koagülasyon, flukasyon, sedimentasyon ve kum filtrasyonu gibi bazı geleneksel işlemlerin kullanılması trihalometan öncül oluşumlarının ancak %30 giderildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (23).

Günümüzde trihalometan türevlerini gidermek ve elimine etmek için birçok metot bulunmaktadır. Bunlardan ilki;

Isıtma yöntem: bu bileşiklerin oluşumundan sonra trihalometanları uzaklaştırmak için kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem, içme sularında trihalometanların her birinin belirli bir kaynama noktasında uzaklaştırıldığı kimyasal buharlaşma sürecine dayanır (24).

Bu bileşiklerin giderilmesinde kullanılan ileri arıtma prosesleri ise; aktif karbon (25), membran filtrasyon (26), ultrasonik (27), ters ozmos gibi proseslerin uygulanabilmesi için kimyasallara ve belirli laboratuvar koşullarına ihtiyaç duyulmaktadır. Arıtım proseslerinin maliyetlerinin çok yüksek olması nedeniyle, pratik, düşük maliyetli, giderim verimliliği yüksek proseslerin uygulanabilirliği artırılabilir.

Yapılan deneysel çalışmalarda Kocaeli bölgesinde klorlama işleminden sonra iki farklı noktadan alınan içme suyu numuneleri üzerinde Gaz kromatografisi-kütle dedektörü cihazı ile trihalometan türlerinin miktar analizi yapılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma sırasında etik ilkelere bağlı kalınmıştır. İzmit Su ve Kanalizasyon İdaresi Etik Kurulu'ndan, yapılan çalışmalar kapsamında Kocaeli Merkez Laboratuvarı'nda elde edilen verilerin kullanımı ile ilgili gerekli izimler alındı (Tarih 21.05.2020 ve Protokol No: 96657289-155.05-E.8292).

Analitik cihazlar;

1. Agilent 7890 gaz kromatografisi ve 5977 kütle dedektörü
2. Teledyne tekmar purge&trap

Verilerin analizinde HP ChemStation programı kullanılmıştır. Gaz kromatografi cihazı 60 m uzunluğunda, 0,200 mm iç çapında ve 1,12 µm film kalınlığında sıcaklık aralığı (-60 °C-280 °C) özelliklerine sahip HP-VOC kapiler kolon kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak 14.0 ml/dk Helyum gazı ve make-up gaz olarak 28.9 ml/dk azot gazı kullanılmıştır. Çalışmalar split mod'da gerçekleştirilmiştir. Trihalometan analizler için toplam analiz süresi 31 dakika olarak belirlenmiş. İçme suyu analizleri için enjeksiyon hacmi 5 mL 'dir.

Reaktif ve kimyasallar;

1. Yüksek saflıkta (%95)'lik metanol
2. Dr. Ehrenstrofer Bromoform, standard 100 ng/µl (ppm)
3. Dr. Ehrenstrofer Bromodiklorometan, standard 100 ng/µl (ppm)
4. Dr. Ehrenstrofer Dibromklorometan, standard 100 ng/µl (ppm)
5. Dr. Ehrenstrofer Kloroform, standard 5000 ng/µl (ppm)
6. Ultrasafsu, 18 MH.c
7. 100 ml'lik balonjojeler 6 adet
8. 1 µl ile 1000 µl hacimler arası otomatik pipet

Analitik Cihaz Parametreleri

On adet içme suyu numuneleri üzerinde yapılan çalışmalarda güncel cihaz parametreleri **Tablo 2**, **Tablo 3** ve **Tablo 4**'de gösterildi.

Tablo 2. Gaz kromatografisi-inlet parametreleri			
GC-MS Purge&Trap cihaz parametreleri			
		Uygulanan değer	Güncel
GC-Kolon parametreleri	Akış	1 ml/dk	0,1 ml/dk
	Basınç	34,28 psi	0 psi
	Ortalama hız	25,641 cm/sn	0 ml/min
	Tutunma süresi	3,9 dk	-

Tablo 3. Gaz kromatografisi-kolon parametreleri			
GC-MS Purge&Trap cihaz parametreleri			
		Uygulanan değer	Güncel
GC-Inlet parametreleri	Sıcaklık	250 °C	24,1 °C
	Basınç	34,28 psi	0 psi
	Akış süresi	14 ml/min	0 ml/min
	Mod	Split	Split

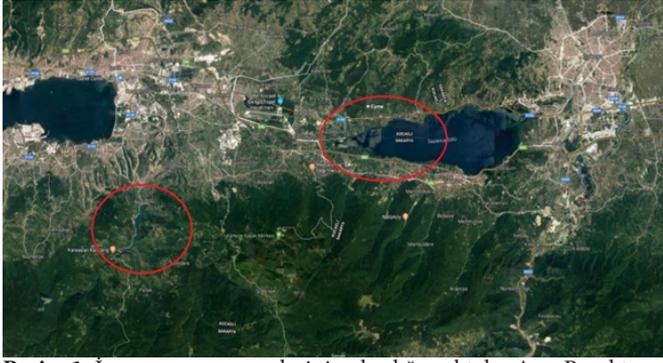
Tablo 4. Gaz kromatografisi -purge&trap parametreleri				
GC-MS Purge&Trap cihaz parametreleri				
		Akış (ml-dk)	Zaman (dk)	Sıcaklık (°C)
GC-Purge&Trap parametreleri	Dry purge	100 ml/dk	2 dk	20 °C
	Purge	40 ml/dk	11 dk	20 °C
	Ön yıkama zamanı	-	0,5 dk	-
	Fırın sıcaklığı	-	-	141 °C
	Trap	-	-	36 °C

İçme Suyu Numunelerinin Hazırlanması

Çalışma kapsamında Kocaeli bölgesinde iki farklı noktadan alınan 10 adet içme suyu numuneleri 1000 ml amberli (kahverengi) numune kaplarına hava kabarcığı olmayacak ve tam dolu olacak şekilde alındı. Numunelerin alındığı bölgeler **Resim 1**'de gösterildi. Eğer bakiye klor miktarı fazla ise numuneyi almadan önce numune kabına her 40 ml numune miktarı için 25 mg askorbik asit ilave edilebilir. Numuneler analizi yapılana kadar ≤+4 °C 'de muhafaza edilmiştir.

İçme Suyu Numunelerinin Analizi

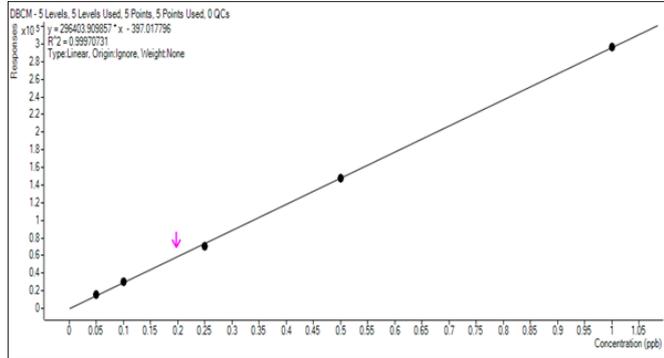
İçme suyu numuneleri analiz kapsamında yapılan çalışmalarda EPA (524.2) metodu esas alınarak, farklı konsantrasyonlardaki sertifikalı referans malzemeler (CRM) ile gerekli analitiksel hesaplamalar yapılarak 100 ml'lik hacimli balonjoje içerisine uygun bir çözücü (genellikle metanol) ile çözülerek 100 µg/l (ppb) olacak şekilde arastok çözeltisi hazırlanır. Çözelti tekrardan kullanılmak üzere -18 °C'de saklanmıştır.



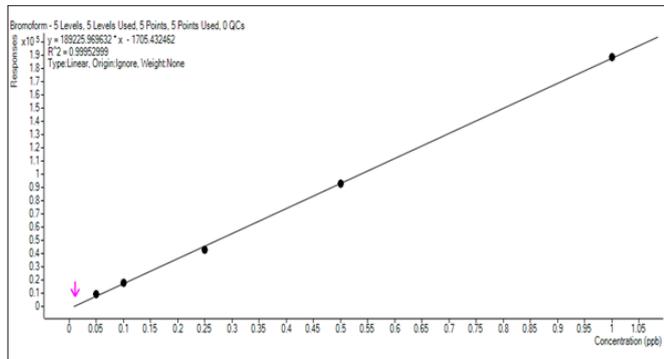
Resim 1. İçme suyu numunelerinin alındığı noktalar A ve B noktaları olmak üzere;

Hazırlanan arastok çözeltisinden farklı konsantrasyonlara sahip 5 noktali kalibrasyon eğrileri oluşturuldu. Kalibrasyon noktaları;

1. 0,05 ppb
2. 0,1 ppb
3. 0,25 ppb
4. 0,5 ppb
5. 1 ppb olacak şekilde kalibrasyon eğrileri her bir trihalometan bileşikleri için **Grafik 1**, **Grafik 2**, **Grafik 3**, **Grafik 4** ve **Grafik 5**'de gösterildi.

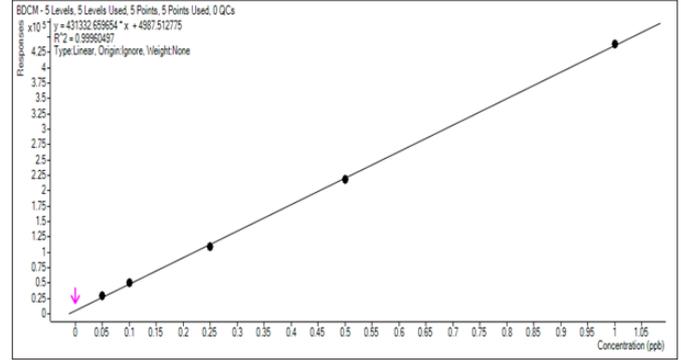


Grafik 1. Dibromoklorometan (DBCM) kalibrasyon eğrisi

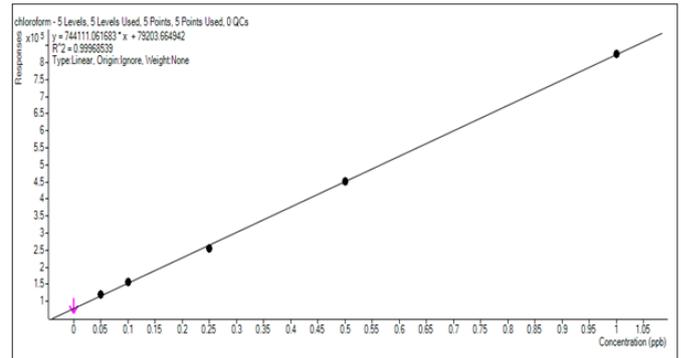


Grafik 2. Bromoform (tribromometan) kalibrasyon eğrisi

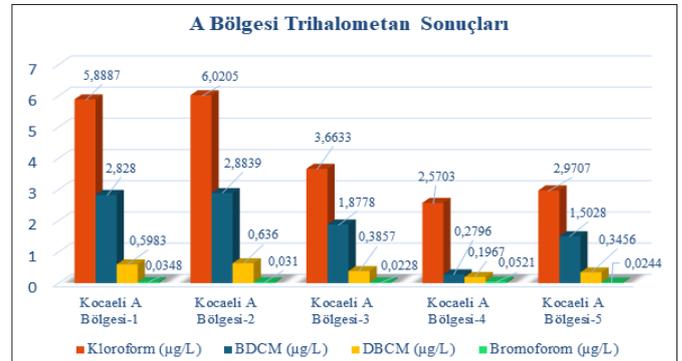
İçme suyu analizlerin, trihalometan gruplarının Bromodiklorometan (BDCM), diklorobromometan (DBCM), bromoform, kloroform yapılarının parçalanma iyonları ve kromatogram üzerinde alıkonma zamanları **Tablo 5**'te gösterildi.



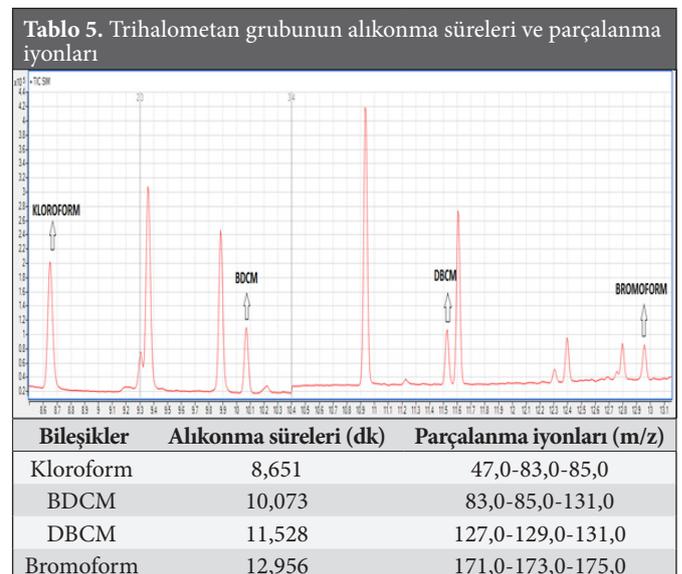
Grafik 3. Bromodiklorometan (BDCM) kalibrasyon eğrisi



Grafik 4. Kloroform (triklorometan) kalibrasyon eğrisi



Grafik 5. A bölgesinde yapılan deneysel çalışmalar



Gaz kromatografi-kütle spektrometresi ile gazdan arındırma ve tutma yöntemi ile Kocaeli bölgesinde iki farklı noktadan alınan toplam 10 adet numuneden her biri 50 ml hacimde olacak şekilde silikon kapaklı viallerin içerisine alıp, hacimce tam dolu ve hava boşluğu kalmayacak şekilde oto örnekleyici içerisine yerleştirildi. Oto örnekleyicide bir iğne yardımı ile 5 ml analitten alınarak sparger kısmına gönderilir. Sparger içerişinde bulunan numune bir inert gaz yardımı ile genellikle (helyum, azot) 10 ml/dk akış hızında 11 dakika boyunca purge işlemine tabi tutulur. Purge işlemi sonrasında uçucu bileşikler trap (aktif karbon) yüzeyinde absorplanır. Trap kısmına uygulanan şok ısı etkisi ile yaklaşık (260 °C)'de uçucu bileşikler kolona gönderilerek bir kütle dedektörü yardımıyla kantitatif analizleri gerçekleştirildi.

İki farklı kişinin yedi tekrarlı çalışması sonucunda en düşük dedeksiyon limiti (LOD)-ölçülebilir en düşük miktar limiti (LOQ) değerleri her bir THM bileşikleri için **Tablo 6.**'da aşağıdaki değerler saptanmıştır.

Tablo 6. THM ölçülebilir en küçük dedeksiyon limiti (LOD)-ölçülebilir en düşük miktar limiti (LOQ) sonuçları

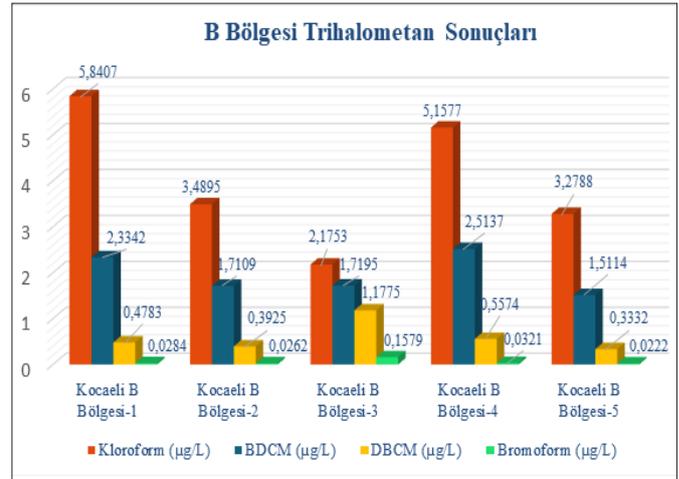
Standartlar	Ölçülebilir en düşük dedeksiyon limiti (LOD)	Ölçülebilir en küçük miktar limiti (LOQ)
Triklorometan	0,006 µg/L	0,053 µg/L
Bromodiklorometan	0,006 µg/L	0,051 µg/L
Diklorobromometan	0,010 µg/L	0,051 µg/L
Bromoform	0,007 µg/L	0,052 µg/L

BULGULAR

Kocaeli ili sınırlarında farklı iki bölgede gerçekleştirdiğimiz deneysel çalışmalarda; Gaz kromatografi-kütle dedektörü Purge&Trap cihazından yararlanılarak A noktası için yapılan her bir trihalometan analizi neticesinde en yüksek kloroform (triklorometan) konsantrasyonunun olduğu en düşük ise bromoform (tribromometan) olduğu gözlemlendi.

A ve B noktalarındaki toplam trihalometan miktarları

- A noktası için; 32,44 µg/l (ppb)
- B noktası için; 32,93 µg/l (ppb) olduğu saptandı **Tablo 7**'de gösterilmiştir.
- A noktası için en yüksek kloroform (triklorometan) konsantrasyonu; 6,02 µg/l (ppb)
- A noktası için en düşük bromoform (tribromometan) konsantrasyonu; 0,024 µg/l (ppb)
- A noktası için beş numune üzerindeki toplam trihalometan sonuçları **Grafik 5**'te gösterildi.
- B noktası için yapılan deneysel çalışmalarda A noktasında yapılan çalışmalara benzerlik gösterirken, trihalometan üyelerinde miktarsal değişimler olduğu saptanmıştır.
- B noktası için en yüksek kloroform (triklorometan) konsantrasyonu; 5,84 µg/l (ppb)
- B noktası için en düşük bromoform (tribromometan) konsantrasyonu; 0,022 µg/l (ppb)
- B noktası için beş numune üzerindeki toplam trihalometan sonuçları **Grafik 6**'da gösterildi. Elde edilen deneysel bulgular uluslararası yönetmeliklere kıyasla çok altında olduğu gözlemlendi.



Grafik 6. B bölgesinde yapılan deneysel çalışmalar

Tablo 7. Kocaeli bölgesinde iki farklı noktalardan alınan içme suyu numunelerinde trihalometan sonuçları

Kocaeli -A Bölgesi Kocaeli -B Bölgesi	İçme suları içerisindeki Trihalometan Seviyeleri			
	Kloroform (µg/L)	BDCM (µg/L)	DBCM (µg/L)	Bromoform (µg/L)
Kocaeli -A Bölgesi 1.Numune	5,8887	2,828	0,5983	0,0348
Kocaeli -A Bölgesi 2.Numune	6,0205	2,8839	0,636	0,031
Kocaeli -A Bölgesi 3.Numune	3,6633	1,8778	0,3857	0,0228
Kocaeli -A Bölgesi 4.Numune	2,5703	0,2796	0,1967	0,0521
Kocaeli -A Bölgesi 5.Numune	2,9707	1,5028	0,3456	0,0244
Kocaeli -B Bölgesi 1.Numune	5,8407	2,3342	0,4783	0,0284
Kocaeli -B Bölgesi 2.Numune	3,4895	1,7109	0,3925	0,0262
Kocaeli -B Bölgesi 3.Numune	2,1753	1,7195	1,1775	0,1579
Kocaeli -B Bölgesi 4.Numune	5,1577	2,5137	0,5574	0,0321
Kocaeli -B Bölgesi 5.Numune	3,2788	1,5114	0,3332	0,0222

TARTIŞMA

Trihalometan oluşumları yıllardır bilinmesine rağmen günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğu yerel ve laboratuvar değerlendirmelerine dayanmaktadır.

Kocaeli bölgesinde belirlenmiş noktalardan alınan içme suyu numuneleri üzerinde yapılan çalışmalarda trihalometanların miktarsal tayinleri analiz edildi. Her iki noktada elde edilen bulgular çevre koşulları ve insan sağlığını olumsuz yönde etkilemeyecek derecede değerler kaydedildi.

Farklı zamanlarda trihalometan oluşumu üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçlar, içme suyu kaynaklarında ve su havzalarında bulunan organik madde miktarı, trihalometan oluşumunda ilişkisi olduğu tespit edilmiştir.

Ayrıca, klorlu suda THM oluşumu, mevsimlere ve su kaynaklarının coğrafi konumuna bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir (28). Örnek olarak dünyanın çeşitli ülkelerinde, İspanya, Çin, Güney Kore, Yunanistan ve ABD gibi farklı coğrafi konumlarda, su arıtma tesislerindeki THM ortalamaları 9-129 µg/L aralığında olduğu ifade edilmiştir (29-31).

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda ise İstanbul Bölgesi için 3 farklı noktada (Büyükçekmece-Avcılar-Beylikdüzü-Esenyurt) mevkilerinde bahar aylarında yapılan çalışmalarda THM miktarları sırası ile (Büyükçekmece; 55-75 µg/L, Avcılar; 74-96 µg/L, Beylikdüzü; 64-81 µg/L, Esenyurt; 83-99 µg/L). İstanbul Bölgesinde yaz aylarında yapılan çalışmalarda elde edilen trihalometan miktarları sırası ile (Büyükçekmece; 96 -116 µg/L, Avcılar; 116-145 µg/L, Beylikdüzü; 100-130 µg/L, Esenyurt; 128-154 µg/L) gözlemlenmiştir (32). Diğer bir çalışmada ise Zonguldak Bölgesinde Terkos Gölü Suyu, Ulutan Barajı ve İstanbul Bölgesinde Büyükçekmece Gölü Suyu toplam trihalometan oluşum miktarları sırasıyla (350,14 µg/L, 205,01 µg/L, 284,41 µg/L) olduğu gözlemlenmiştir (33).

Bu sonuçlar aynı zamanda klorlama miktarına bağlı olarak meydana gelen trihalometan oluşumu arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, organik karbonu hidrofobik yapıda olan su kaynaklarının klorlanması sırasında hidrofilik organiklere göre daha yüksek miktarda THM meydana gelmektedir (33).

Diğer bir etken olarak çözeltilinin pH seviyesi klorlama süresince meydana gelen Trihalometan'nın tür ve miktarları üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. pH=8 ila 9 arasında trihalometan bileşiklerinin konsantrasyonları, asidik koşullara göre daha yüksektir (34). Bunun sebebi alkali koşullarda OH⁻ iyonu ile organik karbon arasında meydana gelen hidroliz reaksiyonunun THM oluşumu üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve bundan dolayı daha yüksek THM oluştuğu ortaya konulmuştur.

Diğer yandan bu konu ile ilgili yapılan diğer araştırmalarda, alkali şartlarda organik bileşikler ile klor arasında meydana gelen baz-kataliz gibi yer değiştirme reaksiyonlarının organik bileşikler ile klor arasındaki oksidasyon reaksiyonlarından daha hızlı meydana geldiğini dolayısıyla özellikle pH 8 ve pH 9 gibi değerlerde daha yüksek miktarlarda kloroform oluştuğu gözlemlenmiştir (35).

Deneysel çalışmalar sonucunda, toplam organik karbon ile klor ihtiyacı arasında doğrusal bir ilişki mevcut olmadığı gözlemlendi. Klor miktarı toplam organik karbon miktarına bağlı olmayarak mevsimsel geçişlerde farklılık gösterebilir. Özellikle yaz aylarında meydana gelen mikrobiyolojik faaliyetlerin etkinliğinin kış aylarına göre daha yüksek seviyelerde olması, klor dozajlama miktarlarında farklılık göstermektedir. Bunun neticesinde klor ile reaksiyona giren maddelerin her su kaynağında değişiklik göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

SONUÇ

İçme sularının arıtımında dezenfeksiyon aracı olarak kullanılan klor bileşiklerinin oluşturduğu yan ürünler dünya üzerinde su kalitesi ve canlı yaşamı için büyük öneme sahiptir. Artan küresel ısınma etkileri ile beraber değişen çevre koşulları su kaynakları korunmasını her geçen gün önem arz etmektedir. Bu yüzden, insan yaşamının temel yapı taşlarından olan suda bu kirleticilerin analiz edilmesi ve izlenmesi kritik önem taşımaktadır.

Literatürde yapılan dezenfeksiyon yan ürünleri ile ilgili çalışmalarda bu ürünlere fazla maruz kalmaları durumunda insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Gündelik yaşamımızda bu etkileri en aza indirmek için birkaç basit yöntemler uygulanabilir.

Bunlar;

1. Filtrasyon işlemi
2. Havalandırma gibi yöntemler uygulanarak maruz kalınan trihalometan miktarlarında azalmalar gözlemlenebilir.

Kocaeli Bölgesinde farklı noktalarda gerçekleştirilen çalışmalarda bu metod için dedeksiyon limiti (LOD) kloroform için; 0,006 µg/L, bromodiklorometan için; 0,006 µg/L, diklorobromometan için; 0,010 µg/L bromoform için; 0,007 µg/L olup iki farklı kişinin istatistiksel çalışmalar sonucunda elde edildi. Kocaeli Bölgesinde iki farklı noktadan alınan on adet numuneler üzerinde gerçekleştirilen trihalometan analizleri her bir numunenin miktarsal sonuçları **Grafik 5.** ve **Grafik 6.** gösterilmiştir. Elde edilen verilere göre her iki noktada

elde edilen bulgular nispeten birbirine yakın olduğu gözlemlendi. Bu çalışmalar neticesinde en yüksek konsantrasyon derişiminin klorofom bileşigi olduğu, en düşük konsantrasyon derişiminin bromoform bileşigi olduğu saptanmıştır. Uluslararası standartlarda belirtilen içme suyu THM miktarı olan 100 µg/L (ppb) limit değerinin altında kaldığı görüldü.

Bu bölgelerde yaşayan insanlar için elde edilen bulgular bir sağlık problemi oluşturmadığı gözlemlendi. Bu çalışmanın sonuçları dikkate alınarak, artan çevre kirliliği karşılık içme suyu temin eden tesislerde, daha etkili arıtma prosesleri kullanılarak içme suyu kalitesini artıracak ve insan sağlığını daha az tehdit edecek maliyeti düşük arıtım prosesleri uygulanabilir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: İzmit Su ve Kanalizasyon İdaresi Etik Kurulu'ndan, yapılan çalışmalar kapsamında Kocaeli Merkez Laboratuvarı'nda elde edilen verilerin kullanımı ile ilgili gerekli izimler alındı (Tarih: 21.05.2020, Karar no: 96657289-155.05-E.8292).

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü, makalenin tasarımına, yürütülmesine ve analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- White GC, ed. The Handbook of Chlorination, 2nd ed., New York, Van Nostrand Reinhold, 1986.
- Bellar TA, Lichtenberg JJ. Determining volatile organics at micogram-per-liter levels by gas chromatography. *J Am Water Work As* 1974; 66: 739-44.
- Linge KL, Liew D, Kiristiana I, Cadee K, Charrois JWA, Joll CA. Thirty years of Australian disinfection by-product research: an overview of the changing research. *Water* 2015; 42:71-7.
- Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011; 105: 13-33.
- Pavon J, Martin S, Pinto C, Cordero B. Determination of trihalomethanes in water samples: a review. *Anal Chim Acta* 2008; 629: 6-23.
- US EPA. Analysis of Trihalomethanes in Drinking Water By Liquid/Liquid Extraction. Genium Publishing Corporation; Schenectady, NY, USA: 1979. (EPA 500 Series).
- Cardador MJ, Serrano A, Gallego M. Simultaneous liquid-liquid microextraction/methylation for the determination of haloacetic acids in drinking waters by headspace gas chromatography. *J Chromatogr A* 2008; 1209: 61-9.
- Zoccolillo L, Amendola L, Cafaro C, Inogna S. Improved analysis of volatile halogenated hydrocarbons in water by purge-and-trap with gas chromatography and mass spectrometric detection. *J Chromatogr A* 2005; 1077: 181-7.
- ASTM. The ASTM standard practice for determining volatile organic compounds (VOC) contents of paints and related coating (D3960), American Society for Testing and Materials, Philadelphia, USA, 1989.
- WHO. Indoor air quality: Organic pollutants, Report on a WHO Meeting, World Health Organization, Berlin, 1987.
- ATSDR. Agency for toxic substances and registry, U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Service, Atlanta, 1997.
- EPA. Volatile organic compounds in water, soil, soil gas, and air by direct sampling ion trap mass spectrometry (DSITMS), US Public Health Service, US Department of Health and Human Service, USA, 2002.
- Daubert TE, Danner RP. Physical and Thermodynamic Properties of Pure Chemicals Data Compilation, Taylor and Francis, Washington, 1989.
- Callahan MA, Slimak NW, Gabel NW, et al. Water-Related Environmental Fate of 129 Priority Pollutants, US Environmental Protection Agency, Washington, 1989, 1-59.
- Erol A, Ayla D, Mustafa Ö. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve sağlığa etkileri. *Mehmet Akif Üni Fen Bilim Enst Derg* 2012; 3: 45-52.
- Ayers MA, Kennen JG, Stackelberg PE. Water Quality in the Long Island-New Jersey Coastal Drainages New Jersey and New York, US Geological Survey Circular 1201, New Jersey, 2000.
- Bloemen HJ, Burn J. Chemistry and Analyses of Volatile Organic Compounds in the Environment, Blackie Academic and Professional, Glasgow, Scotland, 1993, pp. 290.
- Smith JA, Witkowski PJ, Fusillo TV. Manmade Organic Compounds in The Surface Waters Of The United States-A Review Of Current Understanding, U.S. Geological Survey Circular 1007, New Jersey, 1988. pp. 92.
- Navalon S, Alvaro M, Garcia H. Carbohydrates as trihalomethanes precursors. influence of pH and the presence of Cl(-) and Br(-) on trihalomethane formation potential. *Water Res* 2008; 42: 3990-4000.
- Sadiq R, Rodriguez MJ. Disinfection by-products (DBPs) in drinking water and predictive models for their occurrence: areview. *Sci Total Environ* 2004; 321: 21-46.
- McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfus Med Rev* 2015; 29: 110.
- Alicia C. DBP formation during chlorination. *J AWWA* 2000; 92: 76-90.
- Chen C, Zhang X, Zhu L, He W, Han H. Changes in different organic matter fractions during conventional treatment and advanced treatment. *J Environ Sci* 2011; 23: 582-6.
- Baytak D, Sofuoğlu A, Inal F, Sofuoğlu SC. Seasonal variation in drinking water concentrations of disinfection by-products in İzmir and associated human health risks. *Science of the Total Environment* 2008; 407: 286-96.
- Fazlzadeh Davil M, Mahvi AH, Mazloomi S, Nabizadeh R, Younesian M, Nazmara S. Concentration of trihalomethanes in tehran drinking water. *Int J Hyg Environ Health* 2011; 2: 45-52.
- Asgari GH, Ghanizadeh A, Mohammadi S. Adsorption of humic acid from aqueous solutions onto modified pumice with hexadecyl trimethyl ammonium bromide. *J Babol Univ Med Sci* 2012; 14: 14-22.

27. Wells WW, Benjamin MM, Korshin GV. Effects of thermal treatment on halogenated disinfection by-products in drinking water. *Wat Res* 2001; 35: 3545–50.
28. Krasner SW, Wright JM. The effect of boiling water on disinfection by-product exposure, *Water Res* 2005; 39: 855–64.
29. Kampioti AA, Stephanou EG. The impact of bromide on the formation of neutral and acidic disinfection by-products (DBPs) in Mediterranean chlorinated drinking water, *Water Res* 2002; 36: 2596–606.
30. Kim J, Chung Y, Shin D, et al. Chlorination by-products in surface water treatment process. *Desalination* 2003; 151: 1–9.
31. Hladik ML, Focazio MJ, Engle M. Discharges of produced waters from oil and gas extraction via wastewater treatment plants are sources of disinfection by-products to receiving streams. *Sci Total Environ* 2014; 466–467: 1085–93.
32. Verschueren K. *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, Van Nostrand Rheinhold Company Inc., New York, 1983.
33. Toroz I, Uyak V. Seasonal variations of trihalomethanes (THMs) in water distribution networks of Istanbul City. *Desalination* 2005; 176: 127–41.
34. Özdoğan N, Özdemir K. İçme suyu kaynaklarındaki trihalometan oluşumunun incelenmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Derg* 2019; 17: 776–85.
35. Özdemir K, Toröz I, Uyak V. Relationship among chlorine dose, reaction time and bromide ions on trihalomethane formation in drinking water sources in Istanbul, Turkey. *Asian J Chem* 2014; 26: 6935–9.

Manyetik karıştırma çubuğu ile ekstraksiyon tekniği ile yerüstü sularında sipermetrin analizi

Cypermethrin analysis in groundwaters with stir bar sorptive bar and extraction technique

 Mahmut Kopan,  İsmail Sunar

İSU Genel Müdürlüğü Çevre Koruma ve Kontrol Dairesi Başkanlığı Merkez Laboratuvarı, Kocaeli, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Kopan M, Sunar İ. Manyetik karıştırma çubuğu ile ekstraksiyon tekniği ile yerüstü sularında sipermetrin analizi. J Health Sci Med 2020; 3(3): 278-284.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, Marmara Bölgesi'nde belirlenen noktalardan alınan 11 adet yer üstü suyunu manyetik karıştırma çubuğu ile ekstraksiyon tekniği kullanılarak gaz kromatografisi-üçlü quadropole kütle spektrometresi cihazı ile sipermetrin analizi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yerüstü su kalitesi yönetmeliğinde bahsi geçen sipermetrin parametresinin manyetik karıştırma çubuğu ile ekstraksiyon yöntemi kullanılarak analiz edilmesi amaçlandı. Bunun için Marmara Bölgesi'nde daha önceden belirlenen noktalardan numuneler alındı ve manyetik karıştırma çubuğu ile ekstraksiyon yöntemiyle gaz kromatografisi-üçlü quadropole kütle spektrometresi cihazında analiz gerçekleştirildi.

Bulgular: Marmara Bölgesi'nde gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda, gaz kromatografisi-üçlü quadropole kütle spektrometresi manyetik karıştırma çubuğu ile ekstraksiyon yöntemi ile 11 adet numune içerisinde üç adet numune sipermetrin miktarı tespit edildi. Metot iki farklı kişi tarafından gerçekleştirilen verifikasyon çalışmaları ile doğrulandı.

Sonuç: Yapılan çalışmalar sonucu Marmara Bölgesi'nden alınan numunelerde yönetmeliklerde belirlenen seviyelerin altında sipermetrin tespit edilmiştir. Bu sonuç bölgede yaşayan insanlar için olumlu bir gelişmedir. Kocaeli bölgesi genel olarak sanayi ağırlıklı üretim yaptığı için tarımsal faaliyetler ülkemizin diğer bölgelerine göre daha az görülmektedir. Sipermetrin tespit edilmesi veya çok az tespit edilmesinin temel sebebi bu olabilir. Bu ve buna benzer çalışmaların ülkemizin özellikle tarım faaliyeti çok olan yerlerinde yapılması önem teşkil etmektedir. Çünkü ülkemizde tarımda verimliliği artırmak ve zararlı böcek ve haşerelerden kurtulmak için pestisit ürünleri bilinçsiz bir şekilde kullanılmaktadır. Bu konuda çiftçilik ile uğraşan halkımızın uyarılması ve bilinç kazandırılması gerekmektedir. Ayrıca devletin yetkili makamları bu konuda denetimlerini sıklaştırmalı ve bu çerçevede tedbirler almalıdır. Eğer tarımda pestisit kullanımı kontrolsüz bir şekilde devam ederse bu durum uzun vadede halkımızın sağlık problemlerinin artmasına ve özellikle kanser oranlarının yükselmesine neden olacaktır.

Anahtar Kelimeler: SBSE, sipermetrin, GC MS-MS

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to analyze 11 groundwater samples taken from the locations determined in the Marmara Region with gas chromatography-triple quadropole mass spectrometry device using stir bar sorptive bar and extraction technique.

Method: It was aimed to analyze the mentioned sipermetrin parameter in the aboveground water quality regulation by using the extraction method with the magnetic stir bar. For this, samples were taken from predetermined points in the Marmara region and analysis was carried out on the gas chromatography-triple quadropole mass spectrometry device.

Results: Repeatability, reproducibility, lod, loq data studied in sipermetrin verification to show the correctness of the results of the samples taken.

Conclusion: As a result of the studies, sipermetrin was detected below the levels determined in the regulations in the samples taken from the Marmara region. This result is a positive development for people living in the region. Agricultural activities are less common than other regions of our country since Kocaeli region generally produces industry-based production. This may be the main reason for not detecting cypermethrin or very little. It is important to carry out these and similar studies in the places where our country has a lot of agricultural activities. Because pesticide products are used unconsciously in our country to increase productivity in agriculture and get rid of pests and pests. In this regard, our people who deal with farming should be warned and gained awareness. In addition, the competent authorities of the state should tighten their controls on this issue and take measures within this framework. If the use of pesticides in agriculture continues uncontrollably, this will cause the health problems of our people to increase and especially cancer rates in the long term.

Keywords: SBSE, cypermethrin, GC-MSMS

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mahmut Kopan, İSU Genel Müdürlüğü Çevre Koruma ve Kontrol Dairesi Başkanlığı Merkez Laboratuvarı, Salim Dervişoğlu Cad., No: 12, Kocaeli, Türkiye

E-mail / E-posta: mkopan@isu.gov.tr

Received / Geliş: 24.04.2020 **Accepted / Kabul:** 02.06.2020



GİRİŞ

Türkiye, Ortadoğu ve Avrupa arasında köprü durumunda olduğu için iklimide bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Bu yüzden dünyanın yarı kurak bir bölgesinde yer almaktadır. Dünya üzerine düşen yağış ortalaması 900 mm civarında iken bu değer Türkiye’de yılda ortalama 500 mm’dir. Ülkemizde bölgeler arasında da büyük farklılıklar görülmekte, yağışlar bazı yörelerde yılda 3000 mm’yi aşarken bazı bölgelerimizde ise 250 mm’nin altına düşmektedir. Bu yüzden, ülkemiz açısından su kaynakları planlama ve geliştirme çalışmaları geçmişte olduğu gibi bugün ve gelecekte de daha büyük önem ve değer kazanarak devam etmek zorundadır.

İki bin yılında Avrupa Topluluğu, “iç yüzey sularının, geçiş sularının, kıyı sularının ve yeraltı sularının korunması için bir çerçeve oluşturulması” yönergesini yayınladı. Bu, 2008 ve 2013 yıllarındaki ek direktiflerle değiştirilmiştir (1).

Üyelerinin büyük çoğunluğunu, su kaynaklarının %100’e yakın bölümünü geliştirip kullanıma sunmuş “gelişmiş” ülkelerin oluşturduğu Avrupa Birliği için artık ana amaç bu kaynaklarının kirliliğinin önlenmesi olmuştur. Bu amaçla çıkarılan mevzuat içerisinde, su yönetimi ile ilgili Avrupa Birliği’nin politikasının çerçevesini oluşturması bakımından Su Çerçeve Direktifi özel önem taşımaktadır. 3 Ekim 2005 tarihinde alınan karar uyarınca çeşitli fasıllarda tarama sürecini başlatan Türkiye, müzakere sürecinin ilerlemesiyle, diğer mevzuatta olduğu gibi, Su Çerçeve Direktifi’nin uyumlaştırılması ve uygulanması için detay çalışmalar yapmak durumundadır (2,3).

Sipermetrin, büyük ölçekli ticari tarımsal uygulamalarda ve ayrıca evsel kullanımlarda tüketici ürünlerinde böcek ilacı olarak kullanılan sentetik bir piretroidtir. Böceklerde hızlı etkili bir nörotoksin gibi davranır. Yayımlanan su çerçeve direktifinde sipermetrin (C₂₂H₁₉Cl₂NO₃) parametresinin üst limiti 8×10⁻¹² pg/l (8 ppq) olarak belirtilmiştir. Bu limitlerin tespiti için GC-MSMS cihazı kullanılmıştır. Bu amaçla yapılan yatırımlar yavaş yavaş meyvesini vermeye başlamıştır. Yaptığımız çalışmada Kocaeli havzasından alınan numuneler incelenmiştir.

Sipermetrin, bir a-siyano piretroididir 8 stereo-izomer karışımı olan oldukça aktif bir insektisittir. Çok çeşitli zararlılara karşı etkilidir, ışık ve ısıya dayanıklıdır. Kalıntıların belirlenmesi için hassas analitik yöntemler gerekmektedir. Sipermetrin ürünlere uygulandığında topraklarda ve yüzey sularında kalıntılar oluşabilir, ancak biyolojik bozulma oldukça hızlı olduğundan artıklar birikmez. Ana bozulma yolu, fotodegradasyonun ester bağlantısıdır ve siklopropan ve fenoksibenzil grubunu içeren 2 ana bozunma ürünü verir. Topraktaki yarı ömürler birçok faktör tarafından belirlenir, ancak 2-4 hafta aralığındadır (4).

Pestisitler çevremize amaçsız, sınırsız, nerede ise kontrolsüz olarak atılan bir kaç toksik kimyasal grubundan birisidir. Bunlar toksik ve biyosidal maddelerdir. Yani canlıları öldürmek üzere kullanılan maddelerdir. Her türlü pestisit bu özelliğinin göz önüne alınması doğal yaşamla ilgili değerlendirmelerde bunun anımsanması gerekir. Pestisitler hemen hemen her türlü çevresel ögede bulunmaktadır. Havada, suda, toprakta, yağmurda, karda, buzda, yer alır ve yüzeysel sularda, siste bulunabilmektedir. Dünyadaki bütün canlılar bitkiler, hayvanlar pestisitlerden etkilenir. ABD deki bir yasada pestisitlerden “ekonomik zehirler” olarak tanımlanmaktadır. (5) Genellikle aktif oldukları etkene göre sınıflandırılırlar:

1. İnsektisitler: Böcek öldürücüler, (karıncalar, böcekler, tırtıllar, hamam böcekleri, sivrisinekler vb)
2. Herbisitler : Ot öldürücüler (yabani otlar, bitkiler, yosunlar)
3. Fungisitler : Mantar öldürücüler (bitkisel hastalık mantarları, diğer mantar cinsleri vb)
4. Akarisitler: Akar öldürücüler (Keneler, halı böcekleri, toz böcekleri vb.)
5. Rodentisitler: Fare öldürücüler, kemirici öldürücüler
6. Pisisitler: Balık öldürücüler
7. Avisitler: Kuş Öldürücüler
8. Mollusitler: Yumuşakça öldürücüler
9. Nematositler: Nematodlar, topraktaki segmentsiz kurtlar (7)

Pestisitlerin aynı zamanda kimyasal tiplerine göre de sınıflandırılabilmesi mümkündür:

1. Organofosfatlar
2. N-metil karbamatlar
3. Klorlu hidrokarbonlar
4. Bisditiyokarbamatlar
5. Organotinler
6. Botanik kökenli maddeler
7. Arsenikler
8. Fenoksialifatik asitler
9. Piretrodiller
10. Fenol türevleri
11. Mikrobiyaller (7)

Pestisit kalıntı analizlerinin zorluğu; çok farklı fizikokimyasal özelliklere sahip yüzlerce aktif maddenin, farklı matrislerde, aynı anda analiz edilmesi gerekliliğinden ileri gelir. Bu sebeple; güvenilir, sağlam, hızlı, hassas ve maliyeti düşük metotların geliştirilmesi son derece önemlidir.1960’lı yılların sonlarında gaz kromatografisi (GC) tekniğinin geliştirilmesi ve dolgu kolonların çoklu kalıntı analizlerinde kullanılabilmesinin ortaya çıkması ile, bu teknik pestisit kalıntı analizlerinde hemen kullanım alanı

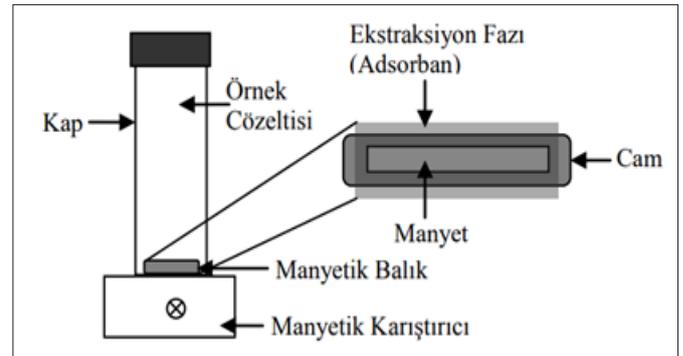
bulmuştur. Daha sonraki yıllarda, yüksek ayırma gücüne sahip kapiler kolonlar ile hassas ve seçici dedektörlerin geliştirilmesi, tek bir seferde analiz edilebilen aktif madde sayısının oldukça artmasını sağlamış ve bu gelişmeler kapiler GC tekniğini pestisit kalıntı analizlerinde en sık kullanılan teknik haline getirmiştir. Diğer taraftan, GC ile analiz edilmeye uygun yapıda olmayan; polar, uçuculuğu düşük ve/veya ısıya karşı duyarlı pestisitlerin analizlerinde yaşanan problemler; 1980'lerde uygun bir UV ya da floresans dedektörle birleştirilen ters faz sıvı kromatografisinin (RPLC) pestisit analizlerine girmesi ile birlikte aşılmış ve sıvı kromatografisi (LC), özellikle polar pestisitlerin belirlenmesinde GC'ye tamamlayıcı bir teknik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte, zaman içerisinde hem dedektör hem de kolon materyali teknolojilerindeki gelişmeler LC analiz alanının oldukça genişlemesini sağlamıştır. Kütle spektrometresi (MS) ile birleştirilen LC cihazları (LC/MS) zaman içerisinde pestisit analizlerinde en yaygın kullanılan analitik cihazlar haline gelmiştir. MS teknolojisindeki gelişmelerin hız kazanmasıyla, sıralı MS sistemleri (MS/MS) geliştirilmiştir. Farklı yapılarıdaki pestisitlerin aynı anda analiz edilmesini sağlayan çeşitli sıralı MS sistemleri olmakla birlikte, triple quadrupole (TQ) ve ion-trap sistemleri en yaygın kullanıma sahip olan sistemlerdir. Henüz pestisit analizlerinde yaygın kullanım alanı bulmasa da, TOF (Time of Flight) sistemleri sağladıkları yüksek hassasiyet ile dikkat çekmektedir. Kromatografi ve spektrometri alanlarındaki gelişmeler, pestisit analizlerinde zaman içerisinde, aynı anda analiz edilebilecek pestisit sayısının gittikçe artmasını, farklı yapılarıdaki pestisitlerin bir arada analiz edilebilmesini ve tespit limitlerinin oldukça düşük seviyelere inmesini sağlamıştır(7)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma sırasında etik ilkelere bağlı kalınmıştır İzmit Su ve Kanalizasyon İdaresi Etik Kurulu'ndan, yapılan çalışmalar kapsamında Kocaeli Merkez Laboratuvarı'nda elde edilen verilerin kullanımı ile ilgili gerekli izimler alındı (Tarih 21.05.2020 ve Protokol No: 96657289-155.05-E.8292).

SBSE yöntemi 1999 yılında Baltusen yeni bir ekstraksiyon tekniği olarak tanıtılmıştır. Manyetik karıştırma çubuğu ile ekstraksiyon (SBSE) olarak isimlendirilen bu ekstraksiyon tekniği, cam üzerine (0,5–1,0 mm kalınlık) PDMS kaplanmış manyetik karıştırıcının ekstraksiyon ortamına konulması ile kullanılır. Manyetik çubuk 2 cm uzunluğunda, 0,5 cm çapındadır. SBSE'de maddeler Şekil 1'de görüldüğü gibi örneği karıştırmak için kullanılan manyetik çubuk üzerindeki PDMS tarafından adsorbe edilir.

Manyetik çubuktan maddelerin alınması iki şekilde olabilir. Ya manyetik çubuktaki maddeler termal desorpsiyon cihazında buharlaştırılarak GC ile tayin edilir, ya da manyetik çubuk metanol (MeOH), asetonitril (ACN) gibi çözücülere daldırılıp karıştırma veya sonikasyon ile maddeler geri alınarak HPLC, CE veya GC ile analiz edilir. SBSE'nin ekstraksiyon mekanizması ve avantajları SPME'ye benzerdir. Ancak zenginleştirme faktörü ekstraksiyon fazının miktarı ile doğru orantılı olduğundan, SPME'ye göre çok daha fazladır. SBSE sıvılarda ve yarı katı matris ortamlarda kullanılabilir. Sulu örneklerde PAH, Pestisit, Fenol, PCB analizlerinde, temiz su, sebze, meyvelerdeki pestisit kalıntılarının belirlenmesinde kullanılabilir SBSE, PDMS kaplı olduğu için çoğunlukla sulu ortamlarda apolar ve yarı polar bileşiklerin analizi için uygundur. Uygun türev işlemleri ile polar bileşiklerin analizinde de kullanılabilir. Yöntemde manyetik çubuğun doğrudan GC enjeksiyon bölgesinde desorbe edilemeyip özel olarak dizayn edilmiş termal desorpsiyon cihazı gerektirmesi, tam otomasyona uygun olmaması dezavantaj olarak sayılabilir (1-8).



Şekil 1. Twister manyetik balık

Manyetik Karıştırma Çubuğu ile Ekstraksiyon Yönteminin Temel Kavramları

Stir Bar Sorptive Extraction (SBSE) su bazlı matrislerden mikrokirleticilerin etkili bir şekilde alınmasını sağlar. SBSE geleneksel ekstraksiyon tekniklerinden önemli ölçüde hızlı sonuç veren tekniktir. Ayrıca çalışılan numune kullanılan solvent miktarı çok azdır. SBSE tekniği SPME tekniğine göre 1000 kat daha hassas bir tekniktir. Bunun sebebi kullanılan pdms miktarının spme tekniğinde kullanılan miktara oranla daha fazla olmasıdır. Twister adı verilen bu sistem geleneksel manyetik karıştırma balığı gibi görülebilir ancak karışım esnasında organik bileşikleri emici kaplamasına emer ve konsantre eder.

Ayrıca aynı anda 20 bölmeli çalışma haznesi sayesinde zamandan büyük oranda tasarruf sağlamış olur. Bu durum numune sayısı fazla olan yerler için büyük avantaj sağlamaktadır (9).

Analiz Yöntemi

Analizlere başlamadan önce kalibrasyon çizdirmek için DR Erhenstorfer marka standartı 10 ml balonjojeye methanol içinde çözerek aldık. Daha sonra hazırladığımız ana stok çözeltisinden gerekli hesaplamaları yaparak ara stok çözeltileri hazırlayarak bulut yöntemi şeklinde 1ppq'dan başlayıp 512 ppq'ya kadar katları olacak şekilde özel yapılmış kaplara çözeltileri hazırladık. Bulut yöntemini kullanılmaktaki amacımız cihazımızın verdiğimiz okumayı stabil bir şekilde okuyup okumadığını gözlemlemek için yapılmıştır. Burada her noktadan en az 3 ayrı çözelti hazırlayıp cihaza bu şekilde verilmiştir. Çözeltiler ise 95 ml ultra saf su üzerine ayarlanan miktarda standart çözelti ve kalan kısmı ise 100 ml olacak şekilde metanol ile tamamlanmıştır. Daha sonra hazırladığımız bu çözeltilerin üzerine 0,5 mm*20 mm kalınlıktaki twister pdms atılarak 800 rpm de çevrilmeye başlanmıştır. Bu karıştırma işlemi minimum 2 saattir. Bu süre sonunda pdms'ler özel yapım manyetik çubuk yardımıyla çözeltiden alınır ve saf su ile yıkama işlemi yapılır. Daha sonra üzerinde lif bulunmayan özel bir bez yardımıyla kurulur. Kurulama yaparken elimizle çok hafif bastırarak pdms'i sudan arındırmalıyız. Kurulama işlemi bittikten sonra twisterları liner adı verilen ince cam boru şeklinde olan aparatın içine koyarak cihaz üzerinde bulunan örnekleyici tepsisine yerleştirmeliyiz. Bu aşamadan sonra cihaza önceden yüklenmiş metod yardımıyla analiz gerçekleştirilecektir. Analiz bittikten sonra kullanılmış olan twister cihaza yüklenmiş olan şartlandırma metodu ile aynı analiz veriyormuş gibi tekrar verilerek twister üzerinde herhangi bir kalıntı kalmaması sağlanır.

Su Numunelerinin Saklanması ve Taşınması

Tüm su numuneleri alındıktan sonra güneş ışınlarından korunarak ve birbirlerine bulaş olmasını engelleyecek önlemler alınarak saklanmalı ve taşınmalıdır. Tüm su numuneleri en kısa zamanda laboratuvara ulaştırılmalıdır. Bu süre numunenin alındığı saatten itibaren, numunenin kendi sıcaklığında muhafaza edilmesi halinde en fazla 6 saat, soğuk zincirde ise en fazla 24 saattir. Soğuk zincir (+2 °C ile +8 °C) aralığı olarak kabul edilmektedir. Bu sıcaklık aralığının sağlanması için gerekli önlemler alınarak numuneler gönderilmelidir. Numune kapları suyun kimyasal yapısını değiştirmeyecek nitelikte olması için üretilmiş temiz, cam kaplarda olmalıdır. Zarar görmüş kırık, çatlak ve sızdırma yapan numune kaplarında gelen numuneler kabul edilmez. Orijinal ambalajında seri/parti numarası, üretim ve son kullanma tarihi bulunmayan su numuneleri ve/veya kapak bütünlüğü bozulmuş şişeler/damacanalar kabul edilmez. Numunelerde istenen parametrelerin çalışılması için numune yeterli miktarda olmalıdır. Yeterli miktarda gönderilmeyen numuneler kabul edilmez (10).

Verifikasyon Çalışmaları

Metodun performansını test etmek için doğrusalılık, tespit limiti (LOD) ve tayin limiti (LOQ), tekrarlanabilirlik ve tekrarüretilebilirlik, çalışmaları yapıldı ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Doğrusallık çalışması için analizi yapılan sipermetrin metanol içerisinde karışım çözeltisi hazırlandı ve standart referans madde olarak kullanıldı.

Tespit Limiti ve Tayin Limiti: Sipermetrinin tespit ve tayin limitini belirlemek için 0,06 ppt konsantrasyonunda hazırlanan standart çözelti 10 defa cihaza verildi ve bulunan değerlerin standart sapması hesaplandı. Tespit limiti (LOD) standart sapma 3 ile çarpılarak, tayin limiti (LOQ) ise standart sapma 10 ile çarpılarak belirlendi.

Tekrarlanabilirlik ve Tekrar Üretilebilirlik: Kesinlik değerini hesaplamak için tekrarlanabilirlik ve tekrarüretilebilirlik çalışmaları yapıldı. Tekrarlanabilirlik çalışmalarında iki analist tarafından aynı laboratuvarında, aynı cihazla ve aynı gün yedi bağımsız çalışma yapılarak, analiz sonuçlarının birbirlerine yakınlığı değerlendirildi. Tekrarüretilebilirlik çalışmaları için iki analist tarafından düşük ve yüksek olmak üzere 2 farklı konsantrasyonda (0,08 ppq ve 0,32 ppq) aynı laboratuvarında, aynı cihazla ve farklı günlerde yedi bağımsız çalışma yapılarak rastgele hata hesaplandı.

Kullanılan kimyasallar ve materyaller;

1. Methanol (methyl alcohol), GC Grade analysis
2. Ethanol GC Grade analysis
3. Dr. Ehrenstrofer Cypermethrin Standard (C₂₂H₁₉Cl₂NO₃) 0,1 g (%99,9 saflıkta)
4. Deionized water, Nfilli-Q, RG,18 MH.c
5. Agilent GC 7890 B
6. Agilent 7010 B GC MS Triple Quad
7. Gerstel Multi-Purpose Sampler
8. Twister Manyetik Balık (0,5 mm-20 mm)
9. 100 ml, 50 ml, 10 ml Balon joje
10. 3 ml vial
11. Numune hazırlama kabı 200 ml
12. 5µl, 1-ml, 200 µl, 100 µl mikro pipet
13. Hassas terazi
14. Yüksek saflıkta He
15. Elga ultra saf su cihazı
16. Miknatıslı çubuk
17. Lifsiz temizlik bezi
18. 100 ml mezür
19. 10 ml, 5ml ve 50 ml dispenser

GC-MSMS Parametreleri;

İnlet parametreleri;

- Pressure: 12,103 psi
- Septumpurge flow: 3ml/min
- Purge flow to split vent: 200 ml/dk at 3,01 min
- Vent: 80 ml/min 5 psi

Kolon parametreleri;

- He Quench gas: 2,35 ml/min
- N2 Collision gas: 1,5 ml/min

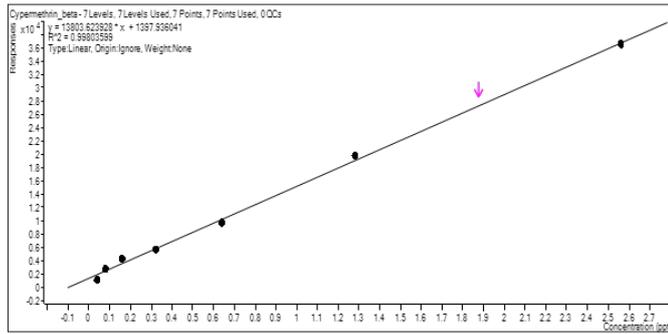
Fırın parametreleri;

- Sipermetrin çıkış süresi: 18,732

Tablo 1. Fırın parametreleri

	Rate C/min	value C	Hold time min	Run time
initial		70	2	2
ramp1	50	150	0	3
ramp2	6	200	0	11,933
ramp3	16	300	7	25,183

Metanol içerisinde standart stok sipermetrin çözeltisi hazırlandı. Kalibrasyon eğrisi için 5 farklı konsantrasyon kullanıldı. Doğrusal regresyon analizi, sipermetrin konsantrasyonuna (x) karşı pik alanı (y) çizilerek gerçekleştirildi (Şekil 2). LOD ve LOQ sırasıyla 0,007 ng/l ve 0,024 ng/l olarak hesaplandı.

**Şekil 2.** Sipermetrin kalibrasyon grafiği

Yukarıdaki grafikte kalibrasyon noktaları 4 ppq, 8ppq, 16 ppq, 32 ppq, 64 ppq, 128 ppq, 256 ppq olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Yapılan Analizler sonucunda Marmara bölgesinde farklı noktalardan alınan numunelerin sipermetrin sonuçları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Analiz sonuçları

NUMUNE	Cypermethrin içeriği (ng l-1)
1	0
2	0
3	0,06
4	0,04
5	0,04
6	0
7	0
8	0
9	0
10	0
11	0

Bu veriler bize Marmara bölgesinde genel olarak kalıntı olmadığını veya az miktarda olduğunu gösteriyor. Bu durumun sebebi bölgenin tarımsal faaliyet açısından çok fazla üretiminin olması gösterilebilir.

TARTIŞMA

Karmaşık örneklere uygulanan ayırma ve önderiştirme işlemleri ile örnek, analiz için istenilen özelliklere getirilir. Ancak klasik örnek hazırlama tekniklerinden sıvı - sıvı ekstraksiyon, katı - sıvı ekstraksiyon ve katı faz ekstraksiyonu gibi yöntemlerin otomasyon zorluğu, örnek ve organik sıvının büyük miktarda kullanılması, karmaşık ve zaman alıcı olması gibi dezavantajları vardır. (11) Zararlı kimyasalların ve organik çözücülerin büyük miktarlarda kullanılması çevre kirliliğine, laboratuvar personeline sağlık risklerine, atık arıtma ve ilave işletme maliyetlerine sebep olur. Ancak ideal örnek hazırlama tekniklerinin ise hızlı, kullanımı kolay, ucuz ve birçok analitik cihaza uygulanabilir olmalıdır. Bu konudaki yeni eğilim organik çözücü tüketimini en aza indirmek, örnek hazırlama basamağını basitleştirme ve küçültme şeklindedir. Bu nedenle mikroekstraksiyon yöntemlerine ilgi önemli ölçüde artmıştır (12).

Mikroekstraksiyon yöntemleri;

- Klasik sıvı - sıvı ekstraksiyon ve sıvı - katı ekstraksiyonlarda kullanılan toksik ve pahalı ekstraksiyon sıvılarının kullanımını mikrolitre seviyelerine indirmeleri,
- Buharlaştırma, saflaştırma gibi işlemlere gerek duyulmaması,
- Yüksek önderiştirme oranı,
- Ekstraksiyon ve önderiştirme yanısıra ayırma işleminin de yapılabilmesi,
- Ekstraksiyon sonrasında alınan örneğin doğrudan gaz kromatografi (GC) veya yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC)'ye enjekte edilebilmesine olanak sağlaması,
- Otomasyonun yapılabilmesi gibi avantajlarından dolayı son zamanlarda klasik sıvı - sıvı, katı - sıvı ve katı faz ekstraksiyon yöntemlerinin yerlerini almaya başlamışlardır (13).

Mikroekstraksiyon yöntemleri olarak katı faz mikroekstraksiyonu (SPME), Manyetik karıştırma çubuğu ekstraksiyonu (SBSE), Sıvı faz mikroekstraksiyonu (LPME), Asılı damla mikroekstraksiyonu, Dağıtıcı sıvı-sıvı mikroekstraksiyonu (DLLME), Oyuk fibersıvı faz mikroekstraksiyonu (HF-LPME) olarak çeşitleri vardır. Fakat bu çalışmada kullanılan teknik yerüstü su analizlerinde dünya sağlık örgütünün belirlediği limitlere inebilen en hassas ve daha az maliyeti olan bir tekniktir. Bu yüzden bu tekniğin kullanımı yaygınlaştırılmalı ve başka bölgelerdeki su analizlerinde kullanılmalıdır.

SONUÇ

Modern dünyada insan sağlığı ve çevre büyük önem kazanmıştır. Ülkemizin AB'ye girme girişimlerinin yoğunluk kazandığı ve birçok gelişmiş ülkeye ciddi ölçülerde tarım ürünü dış satışımızın sürdüğü günümüzde sağlığı, çevreyi ve dış ticaretimizi koruyabilmek amacıyla, tarım ilacı kullanımı gelişmiş ülkeler standartlarında, çok bilinçli ve kontrollü yapılmalıdır. Her ne kadar ülkemiz, gerek dünya gerekse AB standartlarına göre az pestisit tüketiyorsa da özellikle entansif tarım yapılan bölgelerimizde tüketim gelişmiş ülkeler düzeyine ulaşmaktadır. Daha önemlisi, 1999-2002 yıllarında Türkiye'de en çok tüketilen 5 insektisit, fungusit, ve herbisit incelenirse çoğunluğunun çevre ve sağlık açısından sorunlu kimyasallar oldukları görülür. AB ve ABD'de ise böyle sorunlu pestisitler yerine çevreyi ve sağlığı olabildiğince az etkileme potansiyelindeki düşük riskli ya da çevre dostu pestisitlere yönelmektedir. Bu yönde Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nında olumlu bir kararı olmuş ve 01.01.2005'den itibaren methamidomphos içeren preparatların üretimi 01.01.2006'dan geçerli olarak tüketimi yasaklanmıştır. Ancak ülkemizde yine yoğun kullanılan ve en az methamidomphos kadar yüksek akut zehirliliği olan başka pestisitlerde piyasada bulunmaktadır (14).

Bu bağlamda yapılan çalışmalar sonucu Marmara Bölgesi'nden alınan numunelerde yönetmeliklerde belirlenen seviyelerin altında sipermetrin tespit edilmiştir. Bu sonuç bölgede yaşayan insanlar için olumlu bir gelişmedir. Kocaeli bölgesi genel olarak sanayi ağırlıklı üretim yaptığı için tarımsal faaliyetler ülkemizin diğer bölgelerine göre daha az görülmektedir. Sipermetrin tespit edilmesi veya çok az tespit edilmesinin temel sebebi bu olabilir. Bu ve buna benzer çalışmaların ülkemizin özellikle tarım faaliyeti çok olan yerlerinde yapılması önem teşkil etmektedir. Çünkü ülkemizde tarımda verimliliği artırmak ve zararlı böcek ve haşerelerden kurtulmak için pestisit ürünleri bilinçsiz bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada sipermetrin üzerine durulduğu için yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı tespiti sınırlı olmuştur fakat diğer pestisit türleri için de biran önce buna benzer çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bunun nedeni ise tarımda kullanılan bazı pestisit türlerinin bozunma süresinin çok uzun olduğu ve bozunmalarının çok zor şartlarda gerçekleştiği içindir. Bu konuda çiftçilik ile uğraşan halkımızın uyarılması ve bilinç kazandırılması gerekmektedir. Ayrıca devletin yetkili makamları bu konuda denetimlerini sıklaştırmalı ve bu çerçevede tedbirler almalıdır. Eğer tarımda pestisit kullanımı kontrolsüz bir şekilde devam ederse bu durum uzun vadede halkımızın sağlık problemlerinin artmasına ve özellikle kanser oranlarının yükselmesine neden olacaktır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: İzmit Su ve Kanalizasyon İdaresi Etik Kurulu'ndan, yapılan çalışmalar kapsamında Kocaeli Merkez Laboratuvarı'nda elde edilen verilerin kullanımı ile ilgili gerekli izimler alındı (Tarih: 09.06.2020, Karar no: 6657289-93321404-813.99-58282).

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Baltussen E, Sandra P, David F, Cramers C. Stir bar sorptive extraction (SBSE), a novel extraction technique for aqueous samples: theory and principles. *J Microcolumn Sep* 1999; 11: 737-47.
2. Laying down, pursuant to directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council, technical specifications for chemical analysis and monitoring of water status commission implementing decision, 31 July 2009
3. A watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council, 20 March 2015 Establishing (EU) 2015/495.
4. Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization, Geneva, 1989.
5. Moses M. Pesticides, Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine. Last JM, Wallace RB (eds). 13th ed. Prentice Hall, New Jersey; 1992: 257-75.
6. Çağatay Güler, Zakir Çobanoğlu, "Pestisitler", Çevre Sağlığı Temel Kaynak dizisi No:52, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 1997
7. Özge Çetinkaya Açar, Sevilay Kırış, Fazıl Diler, "Gelişen Analiz Tekniklerinin Pestisit Analizlerine Yansıması: Nereden Nereye?", 1. Bitki Koruma Ürünleri ve Makineleri Kongresi, 2- 5 Nisan 2013, Antalya.
8. On environmental quality standards in the field of water policy, amending and subsequently repealing council directives 82/176/EEC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC and amending directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council, 16 December 2008
9. Ochiai N, Sasamoto K, Kanda H. A novel extraction procedure for stir bar sorptive extraction (sbse): sequential sbse for uniform enrichment of organic pollutants in water samples. *Gerstel* 2018; 12; 1-13.
10. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuketici-guvenligi-halk-sagligi-lab-db/Su_Numunesi_Kabul_Kriterleri.pdf
11. Sahin, C. A., & Tokgöz, I., A novel solidified floating organic drop microextraction method for preconcentration and determination of copper ions by flow injection flame atomic absorption spectrometry, *Analytica Chimica Acta*, 667, 83-7. 2010.

12. Sarafraz-Yazdi, A., Amiri, A., Liquid-phase microextraction, Trends in Analytical Chemistry, 1, 1-14, 2010.
13. <http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/2123/9a9203fe-9c8c-4d8a-8ded-1f3393006464.pdf?sequence=1>
14. Durmuşoğlu, E., Tiryaki, O. ve Canhilal, R., Türkiye de pestisit kullanımı, kalıntı ve dayanıklılık sorunları. TMMOB-Ziraat Mühendisleri Odası, Türkiye Ziraat Mühendisliği 7. Teknik Kongresi,, 11-15 Ocak 2010, Ankara, Bildiriler Kitabı 2: 589-607, 2010.

Guided therapy in patients with acute heart failure: left ventricular diastolic filling pattern and NT-proBNP

Akut kalp yetmezlikli hastalarda kılavuz tedavi: sol ventrikül doluş bulguları ve NT-proBNP

Ersin Sarıçam¹, Arslan Öcal²

¹Atılım University, School of Medicine, Medicana International Ankara Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Ankara, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Sarıçam E, Öcal A. Guided therapy in patients with acute heart failure: left ventricular diastolic filling pattern and NT-proBNP. J Health Sci Med 2020; 3(3): 285-290.

ABSTRACT

Aim: N-terminal pro B-type natriuretic peptide has been commonly used in acute heart failure. We investigated whether the Doppler transmitral flow parameters on admission and discharge offer a useful guide like N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in acute heart failure.

Material and Method: This study with a prospective randomized design included 57 patients admitted to the emergency department between October 2019 and March 2020. All patients had New York Heart Association class IV, had sinus rhythm, and were diagnosed previously with dilate cardiomyopathy. The left ventricular diastolic filling pattern during admission and discharge was evaluated in all patients using transthoracic echocardiography. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels were analyzed on admission and discharge to compare the left ventricular filling pattern.

Results: The average age of the patients was 64.94±5.56 years. During admission, the left ventricular filling pattern of all patients was of restrictive type (type III), whereas during discharge, 46 patients had abnormal relaxation (type I) and 11 patients had pseudonormal (type II) filling pattern. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels were 8004.75±743 pg/mL and 1645.17±104.58 pg/mL during admission and discharge, respectively. The mean e/e' ratio of the patients was 14.83±0.25 and 7.70±0.14 and E/A ratio was 2.51±0.35 and 1.42±0.33 during admission and discharge, respectively. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels with regard to the mitral filling pattern were different during discharge. The N-terminal pro B-type natriuretic peptide level with an abnormal relaxation pattern was 1440.43±144.75 pg/mL and that with a pseudonormal pattern was 1957.60±64.00 pg/mL (p=0.003).

Conclusion: Our study demonstrated that the left ventricular filling pattern successfully guided in acute heart failure therapy, similar to N-terminal pro B-type natriuretic peptide -guided therapy.

Keywords: Acute heart failure, left ventricular filling pattern, guided therapy

ÖZ

Amaç: N-terminal pro B tip natriüretik peptid akut kalp yetmezliğinde sıklıkla kullanılır. Bu çalışmada, akut kalp yetmezlikli hastaların Doppler transmitral akım parametrelerinin hastaneye kabul ve taburculukta N-terminal pro B tip natriüretik peptid gibi faydalı bir yaklaşım olup olamayacağını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Prospektive randomize tasarlanan bu çalışma Ekim 2019-Mart 2020 arası acil bölümüne kabul edilen 57 hastaya kapsamaktadır. Tüm hastalar New York Heart Association sınıf IV olup sinüs ritminde ve önceden dilate kardiyomyopati tanısı almışlardır. Hastalara giriş ve taburculukta transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik doluş paternleri değerlendirildi. Giriş ve çıkış N-terminal pro B tip natriüretik peptid seviyeleri sol venrikül doluş bulguları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaş 64,94±5,56 idi. Girişte tüm hastaların sol ventrikül doluş paternleri restriktif tip doluş bozukluğu idi. Taburculukta 46 hasta anormal relaksasyon bozukluğu (Tip I), 11 hasta pseudonormal doluş bozukluğu (Tip II) vardı. N-terminal pro B tip natriüretik peptid seviyeleri girişte 8004,75±743 pg/mL, taburculukta 1645,17±104,58 pg/mL idi. Ortalama e/e' oranı girişte 14,83±0,25 taburculukta 7,70±0,14 idi. Ortalama E/A oranı girişte 2,51±0,35 taburculukta 1,42±0,33 idi. Anormal relaksasyon tipte N-terminal pro B tip natriüretikpeptidseviyeleri 1440,43±144,75 pg/mL, oysa pseudonormal pattern de N-terminal pro B tip natriüretik peptid seviyeleri 1957,60±64,00 pg/mL (p=0,003).

Sonuç: Akut kalp yetmezlikli hastalarda sol ventrikül doluş paternleri N-terminal pro B tip natriüretik peptid rehberliği gibi başarılı bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut kalp yetmezliği, sol ventrikül doluş bulguları, kılavuz tedavi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Ersin Sarıçam, Atılım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medicana International Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: saricamersin@yahoo.com

Received / Geliş: 03.05.2020 **Accepted / Kabul:** 05.06.2020



INTRODUCTION

Acute heart failure (AHF), a life-threatening medical condition, needs immediate evaluation and treatment (1). Moreover, it is the leading cause of hospital admission among patients above 65 years of age and accounts for 3% of the total national health care budget, 70% of which comes from hospitalization (2). Therefore, there is a need for reliable indicators for effective and immediate treatment.

In the emergency department and intensive care unit (ICU), N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) has been generally used in dyspneic patients. It accurately indicates heart failure severity and is well associated with New York Heart Association (NYHA) classification functional class (3,4). Moreover, it consistently predicts one-year mortality in patients with AHF (5). In addition, NT-proBNP-guided therapy in AHF has been recently used in hospital guidance (6). Similarly, the transthoracic echocardiography (TTE) has also been commonly used to identify patients with acute dyspnea. Previous studies have shown that left ventricular diastolic filling patterns provide additional information for the stratification of the prognosis in patients with decompensated AHF (7,8). We investigated whether Doppler transmitral flow parameters on admission and discharge are a useful guide like NT-proBNP levels.

MATERIAL AND METHOD

This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Medicana International Ankara Hospital Ethics Committee (Permission granted / Decision number: 2019/5).

Patients with progressive resting dyspnea associated with the clinical signs of pulmonary and/or peripheral congestion were diagnosed with AHF after reviewing the chest radiograph, electrocardiogram (ECG), and echocardiogram. The clinical history, physical examination, blood biochemistry results, and ECG and chest radiographic findings of patients were recorded. All patients had NYHA class IV, sinus rhythm, and were diagnosed previously with dilated cardiomyopathy (reduced ejection fraction [EF], <35%). After emergency treatment (oxygen, intravenous furosemide), the patients were admitted to ICU. We investigated whether Doppler transmitral flow parameters on admission and discharge are a useful guide like NT-proBNP levels (>30% reduction from admission to discharge). The complete clinical

examination, Doppler echocardiography evaluation, and NT-proBNP analysis were performed in all patients after admission on day 3.

The patients were excluded if they had atrial fibrillation, permanent pacemaker rhythm, chronic renal failure, severe valve disease requiring surgical intervention, and acute ischemia-induced decompensated AHF.

Echocardiographic Measurements

Standard TTE was performed in the left lateral decubitus position using Philips Affiniti 50G device (Philips, USA) with a 2.5 MHz transducer to examine two-dimensional images (2-D) and evaluate M-mode and Doppler values. In operation, depth was 20 cm and dynamic range was 6. M-mode and 2-D images of the left ventricle and Doppler parameters were recorded on the basis of the American Society of Echocardiography (ASE) criteria (9).

Mitral valve prolapse and P wave dispersion (PWD) were obtained from the apical four-chamber view with a 5-mm PWD sample volume placed distal (5 to 10 mm) to the mitral annulus between the mitral valve leaflets. All PWD values were recorded at 100 mm/s and enhanced to maximize the signal on the screen, eliminate excess gain, and minimize wall filters; only end-expiratory signals were analyzed. Patients were instructed to perform the Valsalva maneuver, which they had practiced at least once. Mitral valve inflow and PWD were then recorded during the Valsalva maneuver. The Valsalva maneuver test was repeated up to three times to obtain adequate signals. In addition, a full clinical echocardiogram was obtained. M-mode echocardiographic recordings (parasternal long-axis view) were used to calculate left ventricle (LV) size, wall thickness, and mass and fractional shortening. The LV volumes and EF were measured using Simpson's biplane method from the apical four- and two-chamber views. The left atrium (LA) area was measured in the apical four-chamber view at end-systole.

Differentiation Between Diastolic Filling Patterns

LV filling pressures and diastolic function grade can be determined reliably using a few simple echocardiographic parameters with high feasibility (10).

According to the ASE and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) guidelines, diastolic filling patterns were categorized as normal, grade I (abnormal relaxation), grade II (pseudonormal), and grade III (restrictive filling). The recommended four variables and their abnormal cutoff values were as follows: annular e' velocity (septal $e' < 7$ cm/sec, lateral $e' < 10$ cm/sec), average E/e' ratio of > 14 , LA maximum volume index of > 34 mL/m², and peak tricuspid (TR) velocity of > 2.8 m/sec (10). In addition, early (E) and late (A) peak filling velocities and E-wave deceleration time (DT) were identified.

The normal filling was defined as following: mitral E/A ratio of ≥ 0.8 , average e/e' ratio of < 10 , normal LA volume index, peak TR velocity (m/sec) < 2.8 , and DT between 0.14 and 0.23 second.

Grade I diastolic dysfunction has been defined as E/A ratio of ≤ 0.8 , peak E velocity of ≤ 50 cm/sec, average e/e' ratio of < 10 , and normal or increased LA volume index.

Grade II diastolic dysfunction has been defined as mitral E/A ratio of > 0.8 to < 2 , average e/e' ratio of 10-14, peak TR velocity (m/sec) > 2.8 , and increased LA volume index.

Grade III diastolic dysfunction has been defined as follows: mitral E/A ratio of > 2 , e/e' ratio of > 14 , peak TR velocity (m/sec) > 2.8 , and elevated LA volume index. DT is typically short in these patients (< 160 msec); however, it can exceed 160 msec in some patients in the presence of an E velocity of > 120 cm/sec, as it takes a longer time for a higher E velocity to decelerate.

Grade I diastolic filling has a normal left ventricle pressure, grade II has a moderate increase in filling pressure, and grade III has a marked elevation in filling pro-B-type (10). Cardiac filling pressures were found to improve if a change from restrictive to nonrestrictive pattern or from fusion to nonrestrictive pattern was noted after assessing with Doppler echocardiography between admission day and day 3.

Measurement of NT-proBNP Plasma Levels

N-terminal pro B-type natriuretic peptide was measured by collecting 5 mL of whole blood into tubes containing potassium ethylenediaminetetraacetic acid (1 mg/mL blood) upon admission and on the third day. Plasma NT-proBNP was measured using the Immulite NT-proBNP assay (pg/mL).

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as means (standard deviation, SD). Moreover, NT-proBNP levels, e/e' ratio, and E/A ratio before and after treatment were estimated using the Mann-Whitney U-test. A p-value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

The clinical characteristics of the patients on admission are shown in **Table 1**. The study group consisted of 57 patients (the average age of the patients was 64.94 ± 5.56 years). The study group included 41 men (72%) and 16 women (28%). Among all the patients, 14 (24.6%) had ischemic dilated cardiomyopathy and 43 (75.4%) nonischemic dilated cardiomyopathy.

Table 1. Baseline characteristics of 57 patients admitted with acute decompensated heart failure (dilated cardiomyopathy).

Age	64.94±5.56
Gender	male 41 (72%), female 16
Electrocardiogram	Sinus rhythm, 57 (100%)
Ischemic dilated cardiomyopathy	14 (24.6%)
Non-ischemic dilated cardiomyopathy	43 (75.4%)
Admission medication, number (percentage)	
Aspirin	52(91.2%)
Clopidogrel	17 (29.8%)
Oral anticoagulation	6 (10.5%)
Beta-blocker	54 (94.7%)
ACE inhibitor	40 (70.2%)
Angiotensin II receptor blocker	7 (12.3 %)
Sacubitril/valsartan	10 (17.5 %)
Diuretics	57 (100%)
Aldosterone antagonist	50 (87.7%)
Digoxin	25 (43.6%)
Nitrates	18 (31.6%)
ICD pacemaker	45 (78.9%)

During admission, 40 patients (70.2%) were on angiotensin-converting enzyme inhibitors, 7 on angiotensin II receptor blocker, 10 (17.5%) on Sacubitril/valsartan, 57 (100%) on diuretics, and 25 (26%) on beta-blockers. Moreover, 45 patients had implantable cardioverter-defibrillator pacemakers. A delay of 3.4 ± 2.8 h was noted between admission and the first Doppler echocardiography.

A comparison of findings during presentation and discharge is shown in **Table 2**.

Table 2. The NT-proBNP levels and echocardiographic finding at presentation and discharge in patients with acute decompensated heart failure.

At presentation	
NT-proBNP levels (pg/mL)	8004.75±743 pg/mL
Echocardiography results	
Diastolic diameter (mm)	62.04 ±3.07
Left atrium diameter (mm)	45.77±1.23
Ejection fraction (EF)	24.13±2.63
Pulsed Doppler (PWD)	
E wave amplitude	75.21±7.9
A wave amplitude	28.22±3.9
Deceleration time (DT)	62.88±13.96
E/A ratio (57 patients)	2.51±0.35
E/e'	14.83±0.25
NYHA function class	IV
At discharge	
NT-proBNP levels (pg/mL)	1645.17±104,58
Pulsed Doppler (PWD)	
E wave amplitude	58.5±5.69
A wave amplitude	42.56±7.19
Deceleration time (DT)	136.64±8.81
E/A ratio (46 patients)	1.40±0.33
E/e'	7.70±0.14
NYHA function class	II

NT-proBNP levels were 8004.75 ± 743 pg/mL and 1645.17 ± 104.58 pg/mL during admission and discharge, respectively. Patients had NYHA class IV during admission and class II during discharge. The mean e/e' ratio of the patients was 14.83 ± 0.25 and 7.70 ± 0.14 and E/A ratio was 2.51 ± 0.35 and 1.42 ± 0.33 during admission and discharge, respectively (Figure 1a, 1b, 1c).

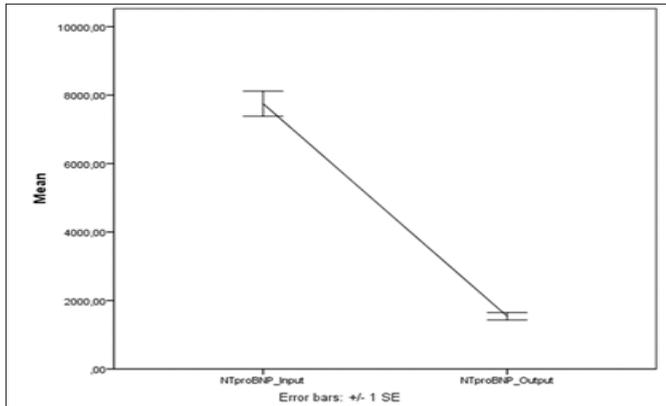


Figure 1a. NT-proBNP levels, E/e' ratio and E/A ratio before (input) and after (output) the treatment in relation to the successful treatment; a= NT-proBNP levels (input-output).

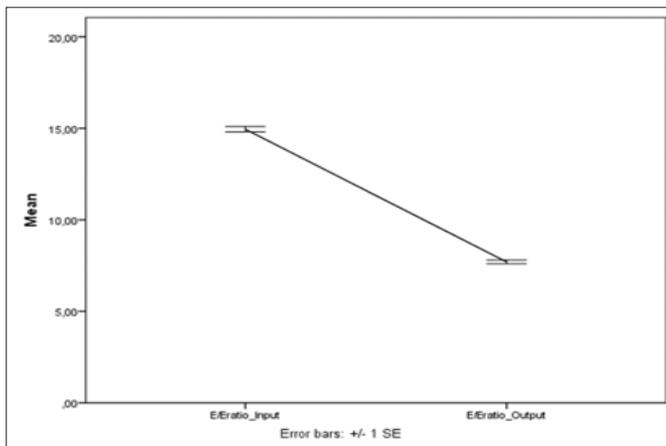


Figure 1b. NT-proBNP levels, E/e' ratio and E/A ratio before (input) and after (output) the treatment in relation to the successful treatment; b= E/e' ratio (input-output).

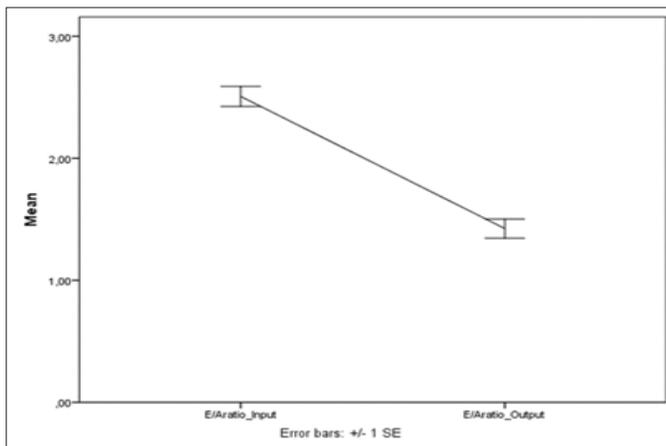


Figure 1c. NT-proBNP levels, E/e' ratio and E/A ratio before (input) and after (output) the treatment in relation to the successful treatment; c= E/A ratio (input-output).

On admission, the mitral filling patterns of all the patients were restrictive filling (grade III). According to the discharge mitral filling pattern, the patients were divided into two groups: 1. changed toward relaxation abnormality and 2. changed toward pseudonormal. We then compared the changes in echo parameters. Among all the patients, 46 had abnormal relaxation (grade I) and 11 were pseudonormal (grade II). According to the discharge mitral filling pattern, NT-proBNP levels were different. NT-proBNP level with an abnormal relaxation pattern was 1440.43 ± 144.75 pg/mL and that with a pseudonormal pattern was 1957.60 ± 64.00 pg/mL ($p=0.003$; Figure 2).

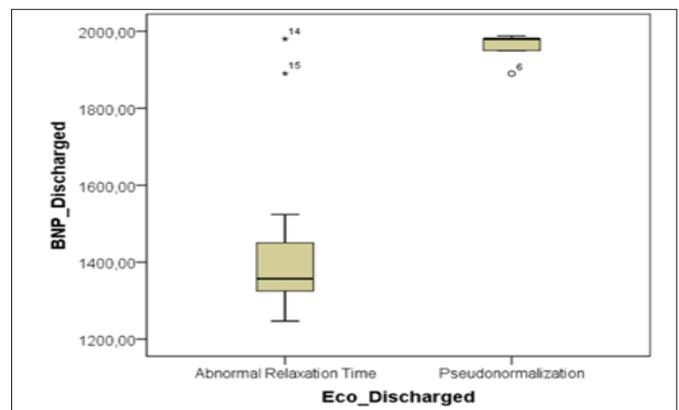


Figure 2. The comparison of discharge NT-proBNP levels according to the left ventricle diastolic filling pattern

DISCUSSION

AHF may occur frequently as a consequence of acute decompensation of chronic heart failure (1). Hospitalization and readmissions have increased the financial burden (2). Therefore, reliable indicators for effective treatment are needed. When considering the left ventricular function, LV end-diastolic pressure (LVEDP) is the most suitable pressure to be used (11). Moreover, LVEDP has been commonly used to assess LV diastolic function (12). LV diastolic functions provide crucial information in estimating LV filling pressures (13). Therefore, known abnormality of LVEDP has clinical importance.

The diastolic function in echocardiographic measurements reflects tissue changes, thus providing crucial prognostic information. According to ASE and EACVI, the left ventricular filling pressures can be estimated by the findings of LV diastolic function. LV filling pressures and diastolic function grade can be determined consistently using a few simple echocardiographic parameters with high feasibility (10). Echocardiography-guided therapy was performed in previous studies on the basis of sequential echocardiograms to evaluate hemodynamically derived parameters. Rohde et al.(14)

showed that echocardiography-based therapy was a practical and useful technique for treating heart failure. Moreover, a meta-analysis of 12 post-acute myocardial infarction studies reported that restrictive filling is a crucial independent predictor of mortality after acute myocardial infarction, regardless of LVEF, end-systolic volume index, and Killip class (7).

Although NT-proBNP-guided therapy in patients with chronic heart failure was not more effective than a usual care strategy in improving outcomes, the PRIMA II trial revealed that the guidance of heart failure therapy to reach an NT-proBNP reduction of >30% after clinical stabilization did not improve six-month outcomes (6,15). In addition, the GUIDE-IT trial results did not reveal any benefit from a biomarker-guided strategy. However, the authors encouraged more real-life studies (16).

We monitored the left ventricular diastolic filling pattern in patients with decompensated AHF in hospital guidance like NT-proBNP-guided therapy. On admission, NT-proBNP levels were significantly high in patients (8004.75 ± 743 pg/mL) and the mitral filling pattern was restrictive (grade III). Moreover, Pinamonti et al. (17) reported that the restrictive filling pattern can play a crucial role in predicting cardiac mortality in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. The initial Doppler diastolic pattern was restrictive filling as expected because the restrictive pattern is closely associated with increased LVEDP. Thus, patients with restrictive filling have a higher LVEDP and higher adverse event rate (8). After effective heart failure therapy, the mitral Doppler diastolic filling pattern and NT-proBNP levels were studied again in ICU. During discharge from ICU, NT-proBNP levels were 1645.17 ± 104.58 pg/mL and the mitral filling pattern was predominance grade I (46 patients) and lower grade II filling pattern (11 patients). Grade I filling pattern has normal LVEDP that is associated with clinical and symptomatic improvement. During admission and discharge, the enhancement from class IV to class II of NYHA functional class is related to LVEDP difference. According to the discharge mitral filling pattern, NT-proBNP levels in the patients were different. The NT-proBNP level with an abnormal relaxation pattern was 1440.43 ± 144.75 pg/mL and that with a pseudonormal pattern was 1957.60 ± 64.00 pg/mL ($p=0.003$). The difference can be explained as the pseudonormal pattern had higher LVEDP than the abnormal relaxation pattern.

Study limitations: Invasive measurements of the LVEDP might be more confirmative for the hypothesis that these findings reflect an incrementally higher LVEDP in each group.

CONCLUSION

During admission and discharge, the left ventricular diastolic filling pattern in decompensated AHF might be used as clinical monitoring like NT-proBNP-guided therapy.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Medicana International Ankara Hospital Ethics Committee ((Permission granted: 2019, Decision number: 2019/5). The study was conducted as per the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/task force members. 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the ESC developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
2. Stevenson LW, Braunwald E. Recognition and management of patients with heart failure. In: Goldman L, Braunwald E, ed. *Primary Cardiology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1998:310-29.
3. Maisel A. B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: 10-7.
4. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-7.
5. Noveanu M, Breidthardt T, Potocki M, et al. Direct comparison of serial B-type natriuretic peptide and NT-proBNP levels for prediction of short-and long-term outcome in acute decompensated heart failure. *J Crit Care* 2011; 15: 1.
6. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP-guided therapy in acute decompensated heart failure: the PRIMA II randomized controlled trial. *Circulation* 2018; 137: 1671-83.
7. Møller JE, Whalley GA, Dini FL, et al. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeERGE) AMI Collaborators. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 2591-8.

8. Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, et al. Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1787-95.
9. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-67.
10. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29:277-314.
11. Peverill RE. "Left ventricular filling pressure(s)"-ambiguous and misleading terminology, best abandoned. *Int J Cardiol* 2015; 191: 110-3.
12. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue doppler index e/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002530.
13. Balaney B, Medvedofsky D, Mediratta A, et al. Invasive validation of the echocardiographic assessment of left ventricular filling pressures using the 2016 diastolic guidelines: head-to-head comparison with the 2009 guidelines. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31: 79-88.
14. Rohde LE, Palombini DV, Polanczyk CA, Goldraich LA, Clausell N. A hemodynamically oriented echocardiography-based strategy in the treatment of congestive heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 618-25.
15. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 713-20.
16. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. The future of biomarker-guided therapy for heart failure after the guiding evidence-based therapy using biomarker intensified treatment in heart failure (guide-it) study. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15: 37-43.
17. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-12.

The effect of smoking on stem cell mobilization in allogeneic donors

Allojenik vericilerde sigaranın kök hücre mobilizasyonu üzerine etkisi

İD Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, İD Semih Başçı¹, İD Derya Şahin¹, İD Mehmet Bakırtaş¹, İD Ali Kılıncı¹, İD Bahar Uncu Ulu¹, İD Hikmetullah Batgı², İD Dicle İskender¹, İD Nurgül Özcan³, İD Merih Kızıl Çakar¹, İD Mehmet Sinan Dal¹, İD Tuba Hacıbekiroğlu⁴, İD Fevzi Altuntaş¹

¹Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Center, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

²Department of Hematology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Clinical Biochemistry, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey

⁴Department of Hematology, Sakarya University Hospital, Medical Faculty, Sakarya, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Yiğenoğlu TN, Başçı S, Şahin D, et al. The effect of smoking on stem cell mobilization in allogeneic donors. J Health Sci Med 2020; 3(3): 291-294.

ABSTRACT

Introduction: It has been shown that there is an increase in the number of progenitor cells in the bone marrow after smoking cessation. Adequate number of stem cells should be given to the patients to provide sustained engraftment after allogeneic stem cell transplantation. Therefore, determining the factors affecting the success of peripheral stem cell mobilization in allogeneic donors is very important. In this study, we aimed to investigate the effect of smoking on the amount of stem cells collected after peripheral blood stem cell mobilization in allogeneic donors.

Material and Method: The data of 157 allogeneic donors who were performed peripheral stem cell mobilization in our center were analyzed retrospectively. The donors were divided into 2 groups: active smokers (n:80) and non-smokers (n:77). Smokers were divided into two groups as donors who smoked <15 cigarette pack year and those who smoked ≥15 cigarette pack year.

Results: The median CD34+ cell count in the peripheral blood on the 5th day before apheresis was found to be significantly lower in smokers than in non-smokers (p=0.001*). Compared to the donors who smoked <15 cigarette pack year, the median CD34+ cell count in the peripheral blood on the 5th day before apheresis was significantly lower in the donors who smoked ≥15 cigarette pack year (p=0.009*).

Conclusion: During the allogeneic stem cell donor assessment, donors should be questioned for their smoking history. Smoking should be considered as a negative risk factor for peripheral stem cell mobilization, especially in the donors who smoke ≥15 cigarette pack year.

Keywords: Cigarette, allogeneic donor, stem cell mobilization

ÖZ

Giriş: Sigara kullananlarda, sigaranın bırakılmasından sonra kemik iliğindeki öncü hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Allojenik kök hücre nakli sonrası engraftmanın sağlanması için, hastalara yeterli miktarda kök hücre verilmelidir. Bu nedenle, allojenik vericilerde periferik kök hücre mobilizasyonunun başarısını etkileyen faktörlerin belirlenmesi çok önemlidir. Bu çalışmada, sigaranın sağlıklı allojenik vericilerin periferik kan kök hücre mobilizasyonu sonrası toplanan kök hücre miktarı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde periferik kök hücre mobilizasyonu yapılan 157 allojenik vericinin verileri retrospektif olarak incelendi. Vericiler aktif sigara içenler (n:80) ve sigara içmeyenler (n:77) olmak üzere 2 kola ayrıldı. Sigara içen vericiler kendi aralarında <15 paket yıl sigara içen ve ≥15 paket yıl sigara içenler olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi.

Bulgular: Aferez işleminden önceki 5. gün periferik kandaki medyan CD34+ hücre sayısı sigara içen vericilerde sigara içmeyen vericilere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0,001*). Vericilerden ≥15 paket yıl sigara içenlerde; <15 paket yıl sigara içen vericilere kıyasla aferez işleminden önceki 5. gün periferik kandaki medyan CD34+ hücre sayısı, anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0,009*).

Sonuç: Allojenik kök hücre verici değerlendirmesi sırasında, vericiler sigara öyküleri açısından sorgulanmalıdır. Sigara kullanımı, özellikle ≥15 paket yıl sigara içen vericilerde periferik kök hücre mobilizasyonu için negatif bir risk faktörü olarak düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, allojenik verici, kök hücre mobilizasyonu

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, 06200, Yenimahalle, Ankara, Türkiye
E-mail / E-posta: dr.nuriyigenoglu@gmail.com

Received / Geliş: 29.01.2020 **Accepted / Kabul:** 19.05.2020



INTRODUCTION

Cigarette smoke contains over 7000 chemicals and 250 known toxins (1). In developed countries, the primary cause of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is cigarette smoking (2). Patients with COPD may have bone marrow (BM) dysfunction (3). It has been shown that smoking causes some changes in BM and complete blood counts. Smoking increases neutrophil differentiation and because of the chronic stimulation of hematopoiesis there is an increased transit into the circulation. Therefore, neutrophilia may be observed in complete blood counts. In addition to neutrophilia, CD8+ cytotoxic T cell lymphocytosis may also be observed in complete blood counts (4). Production of smoking-related reactive oxygen species (ROS) reduces the mobilization of precursor cells from the BM (5,6). After cessation of smoking the number of precursor cells in the BM increases (7). Previous studies about the effects of smoking on BM niche and different cell populations in BM including mesenchymal stromal cells (MSCs) and endothelial cells had conflicting results (8,9). Studies have shown that MSCs express the alpha nicotinic receptor subunit (10,11). Nicotine, the predominant toxin found in the cigarette, and the addictive component of cigarette significantly inhibit the regenerative potential of MSCs (12-15). In vitro high dose nicotine impairs MSC differentiation and increases apoptosis (16). There have been several theories to explain how nicotine decreases proliferation of MSCs. One study suggests that the decrease in proliferation is dependent on the production of ROS (17). The other theory is that the decrease in proliferation may be a result of changes in the cell cycle. Nicotine has been shown to induce an increase in the ratio of G0/G1 phase cells (18). The increased ratio of cells in G0 phase may explain the observed decrease in proliferation induced by nicotine (19). These nicotine induced changes have been considered to be the underlying causes of various smoking related diseases (20).

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-SCT) is used as a curative treatment in a various of benign and malignant hematological diseases. Allogeneic donor selection is of critical importance for HSCT success. This selection directly affects HSCT success and overall survival of the patient (21). For sustained engraftment after Allo-SCT, patients should receive adequate amount of hematopoietic stem cell (HSC) (22, 23). Therefore, it is crucial to find out every factor effecting the success of HSC mobilization in allogeneic donors. There is only a limited number of studies about the in vivo effects of smoke exposure on the hematopoietic microenvironment. In this single center, randomized and controlled study, we aimed to research the effect of smoking on the quantity of CD34+ cells collected after the peripheral blood (PB) HSC mobilization in allogeneic donors.

MATERIAL AND METHOD

In this study, ≥ 18 years old, healthy, PB stem cell donors whose mobilizations were performed in our center were included. Donors with any chronic diseases and/or any previous operation were excluded. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee (Date: 19.12.2018, Decision no: 2018-12/167).

Each donor signed an informed consent before HSC collection. The cigarette pack year was defined as the total number of cigarette packs those have smoked since the date of smoking. Donors who quit smoking were excluded from the study. Donors who had a history of alcohol abuse were also excluded. Donors were divided into 2 groups: Non smokers and active smokers. Smokers were divided into two groups as donors who smoked < 15 cigarette pack year and those who smoked ≥ 15 cigarette pack year.

Allogeneic donors received once a day (1×10 mcg/kg/day) filgrastim. All donors received filgrastim through subcutaneous route. On the 5th day, CD34+ cells were counted by multicolor flowcytometry. Stem cells were started to be collected on the same apheresis device 2 hours after the administration of the last filgrastim dose in the morning. Instead of the number of CD34+ cells collected after apheresis, we preferred to evaluate the number of CD34+ cells in the PB after the last dose of filgrastim because there are many factors not related to donors but have effects on the number of CD34+ cells collected after apheresis, like the blood volume processed or the duration of the procedure.

Statistics

IBM SPSS Statistics (version 21) was used for analysis. Categorical data were expressed as a ratio, and numerical data were expressed as median and mean \pm standard deviation. The differences of peripheral CD34+ cell count and age between groups were examined by the non-parametric Mann Whitney U test. Chi-square and Fisher exact tests were used to evaluate the difference of gender between groups.

RESULTS

Totally 157 allogeneic donors were included in the study. There were 80 active smokers and 77 non-smoker donors. There was not any significant difference between smoker and non smoker donors regarding age, gender and body weight. The characteristics of the donors were given in the **Table**.

Table. The characteristics of the allogeneic donors			
	Non smokers	Active smokers <15 pack year	Active smokers ≥15 pack year
n	77	46	34
Median age	32	34	32
Male/Female	46/31	29/17	20/14
Median CD34+ cell no. on the 5th day	90.8/μl	59.9/μl	49.5/μl

Median CD34+ cell number in PB on the 5th day before apheresis was 58.8/μl in active smoker donors and 90.8/μl in non-smoker donors. Median CD34+ cell number in PB on the 5th day before apheresis was significantly lower in active smoker donors compared to non-smoker donors ($p=0.001^*$).

When the active smoker donors were divided into 2 groups according to the number of cigarette pack year, median CD34+ cell number in PB on the 5th day before apheresis was 59.9/μl in the donors who smoked <15 pack year and was 49.5/μl in the donors who smoked ≥15 pack year. Median CD34+ cell number in PB on the 5th day before apheresis was significantly lower in donors who smoked ≥15 pack year compared to donors who smoked <15 pack year ($p=0.009^*$).

DISCUSSION

Studies have shown that the number of HSCs infused is closely related to transplant outcomes. Since early engraftment are thought to have a positive effect on survival, risk factors for HSC should be identified (24,25). Previous studies have shown that nicotine exposure decreases the regenerative potential of periodontal ligament derived stem cells (15). Researchers found that human umbilical cord blood cells which were exposed to 0.5–1.5 mg/ml nicotine showed dose-dependent decreases in proliferation and increases in apoptosis (18). In addition, decreased proliferation rates have been observed in MSCs isolated from chronic smokers. These cells showed a 2.5 fold decrease in proliferation compared with nonsmoker derived control cells. Decreased proliferation was still observed even after sub-culturing cells 3–5 times, suggesting that the effects of nicotine exposure may be permanent or last for several generations of daughter cells (26). Although, there are several studies about the effects of smoking on MSCs,

periodontal ligament derived stem cells and human umbilical cord blood cells, there is only a limited number of studies about the effects of smoking on HSCs. Previous studies showed that in smokers and patients with COPD, there are fewer CD34+ stem cells in PB (27,28). Ludwig et al. (29) revealed that in female smokers there was a decreased number of CD34+ cells. In another study, the researchers observed decreased number of PCs in the PB of male smokers, and smoking cessation caused a rapid increase in the number of PCs (27). In the study conducted by Panwalkar et al. (30) no relation was observed between poor mobilization and smoking. On the other hand, in our study, we found that smoking is a negative factor for HSC mobilization. Median CD34+ cell number in PB on the 5th day before apheresis was significantly lower in active smoker donors compared to non-smoker donors. In addition to this, we found that median CD34+ cell number in PB on the 5th day before apheresis was significantly lower in donors who smoked ≥15 pack year compared to donors who smoked <15 pack year. In a study, researchers studied the effect of nicotine on HSC mobilization with granulocyte stimulating factor (G-CSF) in myeloma patients. They observed that nicotine had a significant favorable effect on HSC mobilization with G-CSF in myeloma patients (31). This is contrary to our results. To study the effects of smoking on HSC mobilization, choosing healthy allogeneic donors instead of patients with hematological malignancies may be more realistic because in patients with hematological malignancies there are so many factors that may effect the HSC mobilization and BM like the therapies received and comorbidities.

In conclusion, while evaluating a donor, smoking history should be asked and if the donor smokes, pack-year should be calculated. Smoking should be thought as a negative factor for PB stem cell mobilization especially in the donors who smoked ≥15 cigarette pack year. There is only a limited number of studies about the in vivo effects of smoke exposure on the hematopoietic microenvironment. Our study reveals that smoking is a negative risk factor for HSC mobilization in healthy allogeneic donors.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee (Permission granted: 19.12.2018, Decision no:2018-12/167).

Informed Consent: Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Wahl EA, Schenck TL, Machens HG, Egaña JT. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep* 2016; 6: 22957.
2. Sethi JM, Rochester CL. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 67-86.
3. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 367-70.
4. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. Phagocytosis of small carbon particles by alveolar macrophages stimulates the release of polymorphonuclear leukocytes from bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1441-7.
5. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003; 9: 1370-6.
6. Umemura T, Higashi Y. Endothelial progenitor cells: therapeutic target for cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci* 2008; 108: 1-6.
7. Brittan M, Hoogenboom MM, Padfield GJ, et al. Endothelial progenitor cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305: 964-9.
8. Ema H, Suda T. Two anatomically distinct niches regulate stem cell activity. *Blood* 2012; 120: 2174-81.
9. Fang MA, Frost PJ, Iida-Klein A, Hahn TJ. Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Bone* 1991; 12: 283-6.
10. Schraufstatter IU, DiScipio RG, Khaldoynidi SK. Alpha 7 subunit of nAChR regulates migration of human mesenchymal stem cells. *J Stem Cells* 2009; 4: 203-15.
11. Deng Y, Li TQ, Yan YE, Magdalou J, Wang H, Chen LB. Effect of nicotine on chondrogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells in alginate bead culture. *Biomed Mater Eng* 2012; 22: 81-7.
12. Kim BS, Kim SJ, Kim HJ, et al. Effects of nicotine on proliferation and osteoblast differentiation in human alveolar bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Life Sci* 2012; 90: 109-15.
13. Wahl EA, Schenck TL, Machens HG, Egaña JT. Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Sci Rep* 2016; 6: 22957.
14. Hahn J, Monakhova YB, Hengen J, et al. Electronic cigarettes: overview of chemical composition and exposure estimation. *Tob Induc Dis* 2014; 12: 23.
15. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. 3rd ed. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 192: 29-60.
16. Gullihorn L, Karpman R, Lippiello L. Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity. *J Orthop Trauma* 2005; 19: 17-22.
17. Shen Y, Liu HX, Ying XZ, et al. Dose-dependent effects of nicotine on proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells and the antagonistic action of vitamin C. *J Cell Biochem* 2013; 114: 1720-8.
18. Zeng HL, Qin YL, Chen HZ, et al. Effects of nicotine on proliferation and survival in human umbilical cord mesenchymal stem cells. *J Biochem Mol Toxicol* 2014; 28: 181-9.
19. Matson JP, Cook JG. Cell cycle proliferation decisions: the impact of single cell analyses. *FEBS J* 2017; 284: 362-75.
20. Huertas A, Testa U, Riccioni R, et al. Bone marrow-derived progenitors are greatly reduced in patients with severe COPD and low-BMI. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 170: 23-31.
21. Erkut MA, Berber İ, Kuku İ, Kaya E, Nizam İ. Donor Selection in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *American Journal of Clinical Medicine Research*, vol. 2, no. 1 2014: 32-5.
22. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 29-33.
23. Takeyama K, Ohto H. Peripheral stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci* 2004; 31: 233-43.
24. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 485-501.
25. Gratwohl A, Baldomero H, Schmid O, et al. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 575-90.
26. Ng TK, Huang L, Cao D, et al. Cigarette smoking hinders human periodontal ligament-derived stem cell proliferation, migration and differentiation potentials. *Sci Rep* 2015; 5: 7828.
27. Kondo T, Hayashi M, Takeshita K, et al. Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1442-7.
28. Bonsignore MR, Palange P, Testa U, et al. Circulating CD34+ cells are decreased in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 537-8.
29. Ludwig A, Jochmann N, Kertesz A, et al. Smoking decreases the level of circulating CD34+ progenitor cells in young healthy women—a pilot study. *BMC Wom Health* 2010; 10: 20.
30. Panwalkar A, Devetten M, Loberiza F, et al. Effect of smoking on mobilization of hematopoietic stem cells in healthy donors. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 122.
31. Haile DJ, Utz K, Toro JJ, et al. Nicotine use during mobilization is associated with more efficient stem cell collection. *Blood* 2011; 118: 19.

Weight loss after intragastric botulinum toxin injection in different weight individuals

Farklı ağırlıktaki bireylerde intragastrik botulinum toksin enjeksiyonu sonrası kilo kaybı

 Fatih Can Karaca

İstanbul Bilgi University, School of Health Sciences, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Karaca FC. Weight loss after intragastric botulinum toxin injection in different weight individuals. J Health Sci Med 2020; 3(3): 295-300.

ABSTRACT

Background: Intragastric injection of Botulinum toxin A has been shown to induce weight loss, slowing gastric motility as a result of inhibition of the acetylcholine-mediated gastric contractions. The aim of this study was to observe the effects of endoscopic intragastric injections of intragastric injection of botulinum toxin A in obese patients.

Material and Method: A total dose of 400 U intragastric injection of botulinum toxin A was injected endoscopically into the antrum, corpus and fundus regions of the stomach. The follow-up results of 102 patients sub-grouped according to body mass indices values and evaluated the weight loss status were evaluated. Weight loss data was collected on the monthly follow-up visits for three consecutive months.

Results: At the end of the third month, all subjects lost body weight, with a mean total weight loss ratio ranging between 4.76-19.47%. Mean total body weight loss percentages were significantly higher in Class II and III obese subjects compared to the normal- and over-weight and Class I obese individuals. Gastrointestinal adverse effects were observed in only five (4.9%) of the patients.

Conclusion: Intragastric injection of botulinum toxin A administration with a dose of 400 U is a convenient method for weight loss for the individuals of different body mass indices.

Keywords: Botulinum toxin, botulinum toxin injection, obesity, weight loss

ÖZ

Amaç: İntragastrik Botulinum toksin A enjeksiyonunun, kilo kaybını indüklediği ve asetilkolin aracılı gastrik kasılmaların inhibisyonu sonucu gastrik motiliteyi yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, obez hastalarda intragastrik botulinum toksin A enjeksiyonunun endoskopik intragastrik enjeksiyonlarının kilo kaybı üzerine etkilerini gözlemlemektir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 400 U intragastrik botulinum toksin A enjeksiyonu endoskopik olarak midenin antrum, korpus ve fundus bölgelerine enjekte edildi. Vücut kitle indeksi değerlerine göre alt gruplara ayrılan 102 hastanın takip sonuçları ve kilo verme durumları değerlendirildi. Kilo kaybı verileri, birbirini izleyen üç ay boyunca aylık takip ziyaretlerinde kaydedildi.

Bulgular: Üçüncü ayın sonunda tüm hastaların vücut ağırlığında azalma gözlemlendi ve toplam ortalama kilo kaybı oranı %4,76-19,47 arasında değişti. Ortalama toplam vücut ağırlığı kaybı yüzdeleri Sınıf II ve III obez bireylerde normal ve aşırı kilolu ve Sınıf I obez bireylerde göre anlamlı olarak daha yüksekti. Gastrointestinal yan etkiler hastaların sadece beşinde (%4,9) gözlemlendi.

Sonuç: 400 U'luk dozla intragastrik botulinum toksini enjeksiyonu uygulaması, farklı vücut kitle indekslerindeki bireylerde kilo kaybı amacıyla kullanımı uygun bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, botulinum toksin enjeksiyonu, obezite, kilo kaybı

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Fatih Can Karaca, İstanbul Bilgi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-mail / E-posta: drckaraca@yahoo.com

Received / Geliş: 08.05.2020 **Accepted / Kabul:** 05.06.2020



INTRODUCTION

Obesity is a paramount public health concern worldwide with an increasing prevalence. According to the World Health Organization (WHO), 39% of adult individuals are overweight, and the rates are projected to increase (1). As of the year 2017, The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) reported in their survey results of 36 countries that more than one in two adults are overweight or obese in their area of interest (2).

Obesity is often accompanied by chronic conditions such as diabetes, coronary artery disease, hypertension, sleep apnea, gastroesophageal reflux disease, and bone and joint problems as well as a worsened life quality (3). Due to its burden on the individual and health system, it is essential to find practical solutions for the treatment of obesity for the patients eligible for different types of interventions. Alongside the bariatric and metabolic surgery solutions, minimally invasive endoscopic procedures are gaining among the patients and the physicians. Especially for the patients who do not consider surgery, these applications are demanded in an increasing proportion. Additionally, not only overweight or obese individuals but also normal-weight patients who complain excess weight are in search of a cost-effective and temporary procedure for weight loss.

Botulinum toxin is a neurotoxin produced by the gram-positive anaerobic bacteria *Clostridium botulinum*, and effects through the blockage of synaptic vesicles that secrete the neurotransmitter acetylcholine, thus inhibiting the contraction of the muscle of interest. The Botulinum toxin isotype A (BtxA) has been employed in different muscle-related applications by different practicing physicians from fields of neurology to plastic surgery (4). The use of BtxA in smooth muscle for the treatment of conditions such as gastrointestinal motility and digestive disorders is relatively novel compared to its wide use on skeletal muscle (5). Being the main stimulatory of the vagal nerve, inhibiting the release of acetylcholine was expected to cause decelerated food passage from stomach to duodenum, associated with reduced food intake and increased satiety (6). Vagus-mediated antral contractions are necessary for food propulsion into the duodenum, and BTxA injections in the antrum are associated with reduced food intake in rats (7,8). Both animal and human studies reporting the injection of BtxA to the gastric antrum is related to increased satiety and weight loss ratio (9,10).

In the present study, we aimed to investigate the effect of intraparietal gastric BtxA injection on our patient groups for weight management and to evaluate the ratio of weight loss. The body mass indices (BMI) of patients in our study group are highly variable, and the obtained results could improve the understanding of BtxA applications in the clinical practice.

MATERIAL AND METHOD

This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Istanbul University Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Medical School Institutional Ethical Board approved the study (2019/83045809-604.01.02) and all stages were conducted following the Declaration of Helsinki between August-March 2019. Informed consent was obtained from all patients.

Individuals with a history of chronic, endocrine or autoimmune disease, pathologies associated with esophagus, stomach or duodenum confirmed by endoscopy, regular use of medications that would affect the outcomes of the study were excluded. The patients younger than 18 years old and older than 65 years old were also excluded.

The patients with a mean age of 38 ± 11.6 years (range, 19-62 years), were divided into four different groups based on body weight as follows: Group 1: normal- and overweight individuals with a BMI of <30 kg/m²; Group 2: Class I obese with a BMI of 30-34.9 kg/m²; Group 3: Class II obese with a BMI of 35-39.9 kg/m²; Group 4: Class III obese with a BMI of ≥ 40 kg/m². All the four groups of patients were similar for gender, age, and total dose and number of the BTxA injection.

The study was conducted in the Istanbul Cerrahi Hospital. Same surgeon performed the endoscopic procedures and BtxA administration. After overnight fasting, patients underwent esophagogastroduodenoscopy under sedation using an operative gastroscope. The patients with esophagitis and/or stomach ulcer were excluded.

Botulinum Toxin Type-A (Botox, Allergan, USA) was reconstructed in 0.9% sodium chloride, and a total volume of 35 mL solution containing a total dose of 400 U BTxA per patient was given using a sclerotherapy needle. A total of 35 punctures (1 mL injection volume of each) with equal space between were applied on the gastric wall in a circular pattern, being a total of 100 U BtxA for each of the fundus and antrum, and 200 U BtxA on the gastric body. The overall time for the procedure was less than 10 minutes.

After patients were rested for the dissolution of sedation and observed for any acute adverse effects, they were discharged and directed for a visit to the hospital dietician and were given a diet of 1200 kcal/day. The

patients were restricted for the intake of solid food for three consecutive days, then started a diet tailored for their individual needs. The patients were followed for three months after the procedure on every monthly time points. Three postprocedural visits were planned for all patients. Body weight, BMI, and biochemical measures were performed on every visit. The same calibrated scale was used for all weight measurements with the patients wearing light clothing and were without shoes.

The patients were not scheduled for a physical activity programme, and asked for carrying on their daily routine.

Statistical Analysis

The statistical evaluation of this study was performed using the statistical program SPSS v.11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL). Results were expressed as mean±standard error of the mean (S.E.M.). Differences between groups were compared using Student’s t-test for unpaired data. Differences during the follow-up period in the same group were compared using a two-tailed Student’s t-test for paired data. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of the 102 participants, 83 (81.3%) were women; mean age was 38 years (range, 19-62 years), mean baseline BMI was 31.3 kg/m² (range, 22-51.2 kg/m²), and mean baseline weight was 86.7 kg (range, 57-129 kg).

Table 1 lists baseline BMI, baseline body weight, the percentage of weight loss on the first, second and third months following the treatment, weight, and BMI at the end of the third month for all patients. Compliance with follow-up visits was 91.2%.

At the end of the third month, all subjects lost body weight, with a mean weight loss ratios of 10.24%, 9.81%, 14.27%, 17.48% for the Groups 1, 2, 3, and 4, respectively. The mean BMI and weight were significantly different from the baseline values at the end of the third month for Groups 1, 2, and 4. Mean body weight loss percentages were significantly higher in Group 3 and 4 when compared to that of Groups 1 and 2 at the second and third -month time points. We observed a decreasing trend of body weight until the end of the third month study period for all subjects. Nearly all of the subjects reported a feeling of early satiety in the follow-up visits. Body weight loss change over time was shown in **Figure**.

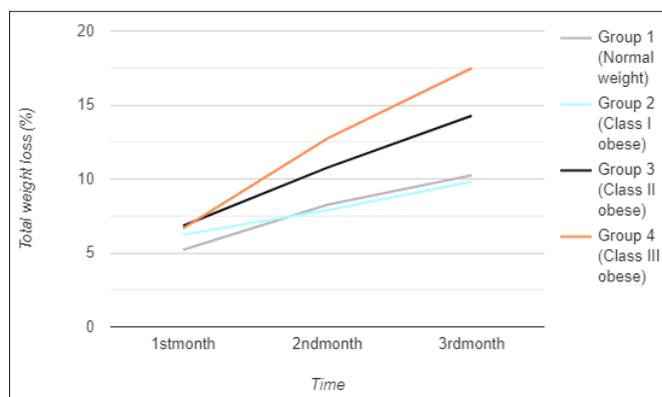


Figure. Body weight change over time after gastric injections. Lines represent mean body weight change over time for each treatment group.

Although the mean weight loss percentage was highest in Group 4 consisted of Class III obese, and this result reached statistical significance when compared to the groups 1 and 2. No acute side effect was observed within a few days following the procedure. Three patients reported transient diarrhea, and two patients reported bloating and abdominal cramps within the follow-up period.

Table. Total weight loss and reduction of BMI data among the subgroups after intragastric botulinum toxin type-A injection.				
	Group 1 (n=44)	Group 2 (n=36)	Group 3 (n=16)	Group 4 (n=6)
BMI	Normal weight <30 kg/m²	Class I obesity 30-34.9 kg/m²	Class II obesity 35-39.9 kg/m²	Class III obesity ≥40 kg/m²
Baseline weight	72.9±1.35 (57.0-100.0)	91.3±2.0 (71.7-120.3)	101.5±2.40 (85.0-120.0)	119.9±1.36 (109.4-129.3)
Baseline BMI	26.65±0.29 (22.26-29.86)	32.58±0.22 (30.62-34.97)	36.88±0.32 (35.22-38.75)	43.43±1.62 (40.47-51.27)
3rd month weight	64.90±9.06*** (53.0-82.2)	82.75±5.93** (69.1-100.0)	84.15±9.15** (75.0-93.3)	95.0±5.02** (94.0-102.0)
3rd month BMI	24.23±1.78* (20.63-24.60)	29.48±0.41* (29.51-30.46)	32.20±2.90** (29.29-35.11)	35.99±0.72** (34.07-35.26)
Total weight loss (%)				
1st month	5.20±0.40 (1.88-7.74)	6.23±0.34 (3.83-10.16)	6.83±0.84 (3.33-9.11)	6.66±0.89 (4.87-7.67)
2nd month [†]	8.25±0.85 (4.83-12.07)	7.89±0.95 (4.76-11.34)	10.76±1.25 (8.37-12.60)	12.74±1.21 (10.16-14.33)
3rd month [^]	10.24±0.85 (7.56-16.51)	9.81±2.02 (4.76-13.71)	14.27±5.19 (9.07-19.47)	17.48±0.59 (12.88-19.07)

*p<0.05
 **p<0.01
 ***p<0.001
 †: Statistically significant difference between the Groups 1&3; 2&3 (p<0.05); 1&4; 2&4 (p<0.01)
 ^: Statistically significant difference between the Groups 1&3; 1&4; 2&3; 2&4 (p<0.01)

DISCUSSION

The Botulinum toxin isotype A based treatment modalities are widely accepted and used by a variety of disciplines in the field of medicine. The procedure is cost-effective, especially for the individuals who are in need of weight loss within a few months time and with a relatively lower BMI that does not reach to an obesity level. Additional indications include the obese that do not in demand of a bariatric surgery procedure. Although bariatric and metabolic surgery solutions are advocated for the treatment of obesity, surgery has its own disadvantages of being highly invasive, and causing morbidity and even mortality in some cases (11). The onset of the effect starts within a week, and the effect resolves after 3 to 6 months depending on the applied dose, characteristics of the patient and applied location, and sensitivity to the toxin (12).

Our data suggest that the weight loss after injection of 400 U BTxA on antrum, corpus and fundus regions of the gastric mucosa followed a significantly increasing trend during the three-month follow-up period. Furthermore, the ratio of the total weight loss was significantly higher in the patients with Class II and III obesity at the end of the second and third months following the treatment. These findings agree with the results of previous studies.

Several reports are demonstrating that Btx-A injected into the antrum and fundus of the stomach slows gastric emptying and altered gastric motility, resulting in rapid weight loss. Furthermore, BtXA administration on the gastric wall has shown to reduce food intake and body weight in both animal and human experimental studies (8,9,13).

Gastric emptying was shown to be significantly related to antral contractility and motility, and BTxA is not related to slower peristalsis down to the duodenum due to its ineffectiveness on gastric muscles (14). Despite the presence of reports on the use of BTxA injection for weight loss, controversial reports are claiming that the treatment is ineffective independent of the dose (15). The methodologies set for the studies differ in specific ways, resulting in the current controversion on this treatment modality. Sample size, injection dose, application region, patient characteristics are highly variable among the reports. In a placebo-controlled study by Foschi et al. (13) a total BTxA dose of 200 U given into the submucosa layers of antrum and fundus of 12 Class II and III obese patients provided a mean weight loss of nearly 12 kg at the end of the two months, which is similar to our findings.

There are studies analyzing the effect of different doses of BtXa injection on gastric emptying and did not found a relationship between these two variables for both solid and liquid types of food (16-18). The controversy among different reports might be laying on the varying natures

of the studies. For instance, Topazian et al. (16) compared the effects of BtXa injections of different doses on the gastric antral muscularis propria and conclude that BtXa administration was not related to early satiety, altered eating behaviors, and loss of body weight, whereas delayed gastric emptying at a dose of 300 U. There are additional studies reporting that the BtXA injection on only the antrum of the stomach did not result in increased satiety for obese individuals. However, the study size consisted of eight obese individuals, which might be small for a definite conclusion (19).

Gracis JM et al. (20) suggests that the effect of BtXA on stomach might be related to the width of the injected sites on the organ. The positive findings of our study might be a result of relatively higher BTxA dose of 400 U and a broad range of the application area. In our observations, patients mentioned decreased hunger and an increase in satiety; however, we did not file a reporting document or rate a score on their verbal reports.

The reports claiming the inefficiency of BtXA injection on weight loss established a treatment dose of 200-300 U. Therefore, the reason for the promising effects presented in our study might be a consequence of the relatively higher BtXA dose. Although there are small number of studies that administered a dose of BtXA up to 500 U, they did not exclude the diffusion of the toxin from gastric area to the surrounding cavities or nearby locations, reducing the effect of the injection.

The injection depth is also not known by the surgeon whether the injected toxin reached the muscularis propria or subserosa. Thus, it can be concluded that the injected content would be distributed among these layers via various intercellular connections. Higher doses might be considered for individuals who did not experience a positive effect from the treatment; however, the possible side effects might arise, and that should be considered cautiously. Although there are no data on the maximum number of BTxA administration per patient during the time and its effects on gastric tissue, weight loss and eating behaviours, the repetitive use of BtXA for weight loss is not suggested owing to the long-term side effects, low cost-effectiveness, and possible tolerance and resistance in the course of time (21).

It should be noted that eating behavior and sense of satiety is not only related to local and mechanic mediators but also psychological factors. Thus, the randomized trials evaluating the presence of any type of eating disorder may be beneficial for a better understanding of the BTxA effect on weight loss.

Although a wide variety of adverse effects, including fatigue, headache, and gastrointestinal symptoms were reported after BtXa injection, we observed gastrointestinal symptoms in five (4.9%) of the patients.

Since the stomach size and gastric capacity differs for each individual, the BtxA dose might be modified to exclude any possible adverse effects (22). The five patients who reported side effects like diarrhea and bloating were in the groups of normal weight and Class I obesity, therefore smaller doses might be administered to these in order to obtain maximum efficiency.

One limitation of our study was the relatively shorter follow-up period. Given the half-life of BTxA in the organism, a six-months follow-up would yield a more comprehensive evaluation. Additionally, we did not record a diat-diary, and eating patterns might differ between the individuals.

The strength of our study lies in its larger sample size and longer follow-up period. Additionally, we sub-grouped patients according to their initial BMI and evaluated the weight loss ratio between each sub-group. Also, the application regions for BtxA injections consisted of three different regions on the gastric wall (antrum, corpus, fundus) with differing toxin doses. Although the weight loss ratio in our study group might a result of a combined effect of diet and BtxA injection, we observed that the patients who reported that they did not strictly follow the dietary restrictions in the follow-up visits also lost weight.

In conclusion, our study shows that injection of 400 U BtxA onto three different regions of the gastric wall is a safe and efficient method in weight loss for patients of different BMIs. We hope that our promising results may guide further clinical studies with high sample size on the use of BtxA administration.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Istanbul University Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Medical School Institutional Ethical Board (Permission granted: 2019, Decision no: 83045809-604.01.02).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. WHO. Obesity and overweight. Key facts. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Date accessed: April, 2020.
2. OECD. Obesity Update 2017. Available at: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf> Date accessed: April, 2020.
3. Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet* 2018; 3: 490-7.
4. Hallett, M. One man's poison—clinical applications of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1999; 341: 11-20.
5. Lemiere S, Bruley Des Varannes S. Pharmacologic actions and therapeutic importance of botulinum toxin in digestive diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 229-37.
6. Avena, NM, Rada PV. Cholinergic modulation of food and drug satiety and withdrawal. *Physiol Behav* 2012; 3: 333-6.
7. Cullen JJ, Kelly KA. Motility disorders of the gastro-intestinal tract: gastric motor physiology and pathophysiology. *Surg Clin N Am* 1993; 743: 1145-60.
8. Gui D, De Gaetano A, Spada PL, Viggiano A, Cassetta E, Albanese A. Botulinum toxin injected in the gastric wall reduces body weight and food intake in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 829-34.
9. Coskun H, Duran Y, Dilege E, Mihmanli M, Seymen H, Demirkol MO. Effect on gastric emptying and weight reduction of botulinum toxin-A injection into the gastric antral layer: an experimental study in the obese rat model. *Obes Surg* 2005; 15: 1137-43.
10. Bang CS, Baik GH, Shin IS, et al. Effect of intragastric injection of botulinum toxin a for the treatment of obesity: a meta-analysis and meta-regression. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 1141-9.
11. Plecka Östlund M, Marsk R, Rasmussen F, Lagergren J, Näslund E. Morbidity and mortality before and after bariatric surgery for morbid obesity compared with the general population. *Br J Surg* 2011; 98: 811-6.
12. Topazian M, Camilleri M, De La Mora-Levy J, et al. Endoscopic ultrasound-guided gastric botulinum toxin injections in obese subjects: a pilot study. *Obes Surg* 2008; 18: 401-7.
13. Foschi D, Lazzaroni M, Sangaletti O, Corsi F, Trabucchi E, Bianchi Porro G. Effects of intramural administration of botulinum toxin a on gastric emptying and eating capacity in obese patients. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 667-72.
14. Mittermair R, Keller C, Geibel J. Intragastric injection of botulinum toxin a for the treatment of obesity. *obes Surg* 2007; 17: 732-6.
15. Bustamante F, Brunaldi VO, Bernardo WM, et al. Obesity treatment with botulinum toxin-a is not effective: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2017; 27: 2716-23.
16. Topazian M, Camilleri M, Enders FT, et al. Gastric antral injections of botulinum toxin delay gastric emptying but do not reduce body weight. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 145-50.
17. Garcia-Compean D, Mendoza-Fuerte E, Martinez JA, Villarreal I, Maldonado H. Endoscopic injection of botulinum toxin in the gastric antrum for the treatment of obesity. results of a pilot study. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 789-91.
18. Júnior AC, Savassi-Rocha PR, Coelho LG, et al. Botulinum A toxin injected into the gastric wall for the treatment of class III obesity: a pilot study. *Obes Surg* 2006; 16: 335-43.
19. Gui D, Mingrone G, Valenza V, et al. Effect of botulinum toxin antral injection on gastric emptying and weight reduction in obese patients: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 675-80.

20. Gracis JM, Simpson DM. Botulinum toxin therapy. *The Neurol* 2000; 6: 98-100.
21. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997; 6: 146-68.
22. Granstrom L, Backman L. Stomach distension in extremely obese and normal subjects. *Acta Chir Scand* 1985; 151: 367-70.

Do midkine levels in serum and follicular fluid affect IVF-ICSI outcome?

Serum ve foliküler sıvıdaki midkin düzeyleri IVF-ICSI sonuçlarını etkiler mi?

AY Aysel Z. Özdemir¹, Pervin Karlı², Bahattin Avcı³

¹Ondokuz Mayıs University IVF Center, Ondokuz Mayıs University Hospital, Samsun, Turkey

²Department of Obstetrics and Gynecology, Amasya University Research Hospital, Amasya, Turkey

³Department of Biochemistry, Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Samsun, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Özdemir AZ, Karlı P, Avcı B. Do midkine levels in serum and follicular fluid affect IVF-ICSI outcome? J Health Sci Med 2020; 3(3): 301-306.

ABSTRACT

Objective: Current studies have demonstrated that midkine (MK) inhibits the apoptosis in granulosa cells and is responsible for follicular angiogenesis. The aim of this study was to investigate the relation of MK levels and ART outcome.

Material and Method: The study included a total of 99 patients who underwent IVF-ICSI at Ondokuz Mayıs University between February 2019 and April 2019. Of 99 patients, no embryo development was formed in 1 patient, no oocytes were obtained by oocyte pick up (OPU) in 14 patients and the oocyte cryopreservation was established in 17 patients. In total, 67 patients underwent fresh embryo transfer after IVF-ICSI. On the day of OPU, the level of midkine in serum and follicular fluids were examined. The primary outcome was determined as pregnancy and secondary outcome was determined as blastocyst-stage embryos.

Results: The level of midkine in serum and follicular fluid was found to be higher in pregnant women compared with non-pregnant women ($p=0.042$ and $p=0.01$ respectively). Midkine levels in follicular fluid and serum lead to an increase in blastocyst development.

Conclusion: Midkine levels in follicular fluid and serum may lead to an increase in blastocyst development. The level of midkine is higher in pregnant subjects than in non-pregnant subjects.

Keywords: In vitro fertilization, pregnancy, blastocyst, midkine

ÖZ

Amaç: Güncel çalışmalar, midkinin (MK) granuloza hücrelerinde apoptozu inhibe ettiğini ve foliküler anjiyogenezden sorumlu olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, midkin seviyeleri ile ART sonuçları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Şubat 2019 ve Nisan 2019 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde IVF-ICSI uygulanan toplam 99 hasta dahil edildi. Çalışmadaki 99 hastanın birinde embriyo gelişimi sağlanamadı ve 14 hastada oosit toplanmasıyla (OPU) oosit elde edilmedi. ve oosit kriyoprezervasyon 17 hastada oluşturuldu. Toplam 67 hastaya IVF-ICSI sonrası taze embriyo transferi yapıldı. OPU gününde serum ve foliküler sıvılardaki midkin seviyesi incelendi. Primer sonuç gebelik, sekonder sonuç blastosist-aşamalı embriyolar olarak belirlendi.

Bulgular: Serum ve foliküler sıvıdaki midkin düzeyi gebelerde gebe olmayanlara göre daha yüksek bulundu ($p=0,042$, $p=0,01$). Foliküler sıvı ve serumdaki midkin seviyeleri blastokist gelişiminde artışa neden olduğu görülmüştür.

Sonuç: Foliküler sıvı ve serumdaki midkin seviyeleri blastokist gelişiminde artışa neden olabilir. Midkin seviyesi gebelerde gebe olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İn vitro fertilizasyon, gebelik, blastokist, midkin

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Pervin Karlı, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerafeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kirazlıdere Mah., Terminal Cad., No:37, 05200, Merkez, Amasya, Türkiye

E-mail / E-posta: parpi2300@hotmail.com

Received / Geliş: 10.05.2020 **Accepted / Kabul:** 02.06.2020



INTRODUCTION

Midkine (MK) is a protein involved in oncogenesis, inflammation and tissue repair in adult rats and human tissues. It is also responsible for cell migration, proliferation and angiogenesis (1). It is also called as a neurotrophic factor and promoting cytoplasmic maturation of oocytes (2). It is produced by granulosa cells as well as other follicular cells and can be found in follicular fluid (3). Midkine is a heparin-binding polypeptide that binds to cell-surface heparan sulfate proteoglycans. It inhibits the apoptosis of bovine cumulus cells in in vitro maturation (IVM) medium and these cells promote the developmental competence of oocytes (4).

Oocyte maturation refers to completion of Meiosis 1 by the oocytes arrested at Prophase 1 to reach metaphase 2 (M2) and completion of necessary nuclear and cytoplasmic changes for fertilization. It is revealed that 70 % of subjects do not exhibit blastocyst development after IVM of oocytes (5). This is because the physiological substances in the follicular fluid provide the cytoplasmic maturation of oocytes. In addition, the oocyte maturation in the antral follicle occurs with the communication of the oocyte with the cumulus granulosa cells (6). Midkine inhibits the apoptosis of granulosa cells so it has a role in oocyte maturation.(7).

The study demonstrated that blastocyst development rate was increased by the midkine administration in IVM media, which was thought to be due to its effects in cytoplasmic maturation (8).Current studies (7) have demonstrated that MK inhibits the apoptosis of mice granulosa cells and is responsible for follicular angiogenesis.

In this study, we aimed to investigate the relation of midkine levels and ART outcome. As far as we know, there is no study that investigates the correlation between midkine and invitro fertilization (IVF) outcomes in the literature.

MATERIAL AND METHOD

Our study was designed as a prospective cohort study. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Ondokuz Mayıs University Ethics Committee (Permission granted /Decision no: 2019/12). Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study. The study included a total of 99 patients who underwent IVF-ICSI at 19 Mayıs University between February 2019 and April 2019.

Inclusion criteria: The patients aged between 18 and 42 years of age with regular menstruation and no endocrinologic diseases were included in this study.

Exclusion criteria: Severe male factor such as oligoasthenoteratozoo-spermia, patients with hydrosalpinx, endometriosis and polycystic ovary syndrome were excluded from the study.

Of 99 patients, no embryo development was formed in 1 patient, no oocytes were obtained by OPU in 14 patients and the oocyte cryopreservation was established in 17 patients. In total, 67 patients underwent fresh embryo transfer after IVF-ICSI.

Ovulation Induction: All patients underwent ovulation induction with the standard antagonist protocol. Oocyte pick-up (OPU) was performed 36 hours following the HCG treatment and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) was performed 4-6 hours after that. Cleavage embryos are determined 32-36 hours and blastocyst are determined 5 days after ICSI. The patients are classified according to blastocyst formation.

Starting from the day of OPU, progesterone was administered intramuscularly (progesteran 50 mg; Koçak, Turkey) and estrogen (estrofem 2 mg; NovoNordisk, Denmark) was administered orally as luteal support. Patients with a positive β -HCG level on day 14 of embryo transfer were evaluated as pregnant.

Sample Collection: The follicle fluid was obtained by centrifugation of the remaining liquid after the isolation of the oocytes from the first aspirated dominant follicle fluid and storage at -80 °C. Samples contaminated with blood were not included.

Serum samples (5 mL) were obtained from the patients simultaneously on the day of OPU. The samples were centrifuged and stored at -80 °C.

Analysis of Samples: Serum and follicular fluid concentrations of MK were analyzed in the Research Laboratory of Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine Ondokuz Mayıs University using the commercially available Human MK ELISA kit (Sun-RedBioCompany, Cat no. 201-12-1025, Shanghai, China) with the method of double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. In the study, all solutions were prepared fresh and kept in room temperature (25°C) before use.

Five standard solutions (S1-50 ng/L, S2-100 ng/L, S3-200 ng/L, S4-400 ng/L and S5-800 ng/L) were prepared through the method of serial dilution according to the standards of Human MK. The wells were marked on ELISA plate for blanks, standards and samples. Only Chromogen A, Chromogen B and Stop solution were added to blank well. Same procedures were applied for

the standards and samples. A 50µL of Standard (S1-S5) was pipetteed into each well and 40 µL+10 µL MK antibody was pipetteed into each sample. Then, a 50 µL of treptavidin-Horseradish Peroxidase was added to the standards and samples and they were incubated at 37 °C for 60 min. After the incubation, the plate was washed 5 times with a 350 µL of washing solution using an automatic washer. 50 µL of Chromogen A and 50 µL of Chromogen B were added to each well, then the wells were left to incubate for 10 min at 37 °C. The reaction was stopped by adding a 50 µL of Stop solution. In the end, the absorbances in wavelength 450nm were read using the TECAN Micro platereader.

Sample Human MK concentrations were calculated in accordance with the standard curve obtained by the standard values and were expressed as ng/L. Kit sensitivity was defined as 4,006 ng/L with an assay range of 5 ng/L - 1500 ng/L. The samples with high concentration were verified with double examination.

Statistical Analysis

The sample size was determined according to the inputs of 80% power and a type-I error of 5%. Descriptive statistics for continuous(quantitative) variables were expressed as median, mean, standard deviation, minimum and maximum. The Kolmogorov-Smirnov (N>50) test was used to check whether the continuous variables were distributed normally. Then, nonparametric tests were used to analyze the data as the variables did not exhibit a normal distribution. The Mann-Whitney U test was used in the comparison of the parameters according to IVF outcome. The Binary Logistic Regression analysis was used for the variables that were thought to be associated

with “pregnancy “. The Spearman correlation coefficient was calculated to determine the correlation between the variables. The Chi-square test was used to determine the correlation between the categorical variables. Statistical significance level was accepted as (a) %5 and the data were analyzed using the SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver. 24) Statistics software.

RESULTS

The number of embryos and pronucleus (PN) were significantly higher in pregnant women than in non-pregnant women (p <0.05). The level of midkine in serum and follicular fluid was found to be higher in “pregnant” women compared with “non-pregnant” women (P=0.042 and P=0.01 respectively). All other parameters did not exhibit a statistically significant difference according to pregnancy status (p> 0.05) (Table 1-2).

Table 1. Comparison of pregnant and nonpregnant groups

		Not Pregnant		Pregnant		*p
		N	%	N	%	
Cause of Infertility	Unexplained infertility	21	46.8	13	61.9	.447
	Poor ovarian reserve	9	19.1	2	9.5	
	Male factor	16	34.0	6	28.6	
Number of embryos transferred	1	26	59.6	16		.358
	2	20	43.4	5	76.2	
Grade	1	26	56.5	14	23.8	.580
	2	12	26.0	3	66.6	
	3	5	11	3	14.3	
	4	3	6.5	1	14.3	

Table 2. Demographic comparisons

	Not Pregnant (n=46)		Pregnant (n=21)		*p
	Mean	Std.Dev.	Mean	Std.Dev.	
Age	30.00	5.76	29.71	5.45	.115
Duration of infertility (year)	6.83	5.28	5.95	3.88	.821
Number of attempts for IVF	1.55	.85	1.67	.91	.592
FSH (IU/ml)	7.72	3.28	8.54	4.37	.628
Day 2 estradiol (pg/ml)	44.51	33.58	46.57	27.27	.705
Estradiol on OPU day (pg/ml)	1329.26	884.45	1169.90	631.92	.637
Progesterone (ng/l)	.64	1.20	.42	.30	.542
LH (IU/l)	2.74	2.55	1.92	1.77	.178
Gonadotrophin (IU)	380.85	108.62	361.90	88.96	.664
Induction time (day)	9.26	2.44	9.62	2.25	.722
Endometrial thickness (mm)	8.38	1.51	8.81	1.86	.390
Number of retrieved oocytes	7.55	5.44	8.43	3.67	.129
M2 oocytes	5.66	3.96	7.14	3.42	.055
Number of embryos	3.91	3.66	5.38	2.60	.015
Pronucleus (PN)	4.30	3.71	5.48	2.52	.025
Level of follicular fluid midkine (ng/L)	789.53	314.90	1049.11	476.19	.042
Level of blood midkine (ng/L)	275.44	241.75	932.79	622.24	.001

*Statistical significance level in the Mann-Whitney U Test
 *Significance level in Chi-Square test

There was no statistically significant difference in pregnancy rates associated with an increase in the parameters of “Age”, “Pn” and “Serum midkine” (Odds=1.001, 0.183,1.004) (Table 3).

Table 3. Binary logistic regression analysis of the factors associated with pregnancy

	P	Odds Ratio (%95 confidence interval)
Age	.985	1.001
Number of embryos	.256	5.277
PN	.249	.183
Follicular fluid midkine	.426	.999
Serum midkine	.001	1.004
Constant	.432	.090

p: Significance level in logistic regression; Method: Enter; -2 Log likelihood: 42,58; Cox & Snell R Square: 0.45

Serum and follicular midkine levels are not correlated with the number of oocytes retrieved, number of embryos and PN. (r=0.170, 0.123,0.134) (Table 4).

There was a strong positive correlation between the parameters of blastocyst formation and follicular fluid midkine levels and the parameters of blastocyst formation and serum midkine levels (r= 0.654 , r= 0.541) (Table 5).

Table 5. Correlation between blastocyst formation and level of midkine

	Level of follicular fluid midkine	Level of blood midkine	Blastocyst formation
Follicular fluid midkine	r=1	r=0.705 *	r=0.654 *
Blood midkine level	r=0.705 *	r=1	r=0.541 *
Blastocyst formation	r=0.654 *	r=0.541 *	r=1

Table 4. The correlation between midkine levels and other parametres

	FSH	Day2-3 Estradiol	OPU day estradiol	OPU day progesteron	OPU day LH	Number of collected oocyte	M2	Embryo	PN	Follicular fluid midkine
Day 2-3 estradiol	r -.030									
OPU day estradiol	r -.387**	.426**								
OPU day progesteron	r -.272**	.204*	.619**							
OPU day LH	r .293**	-.220*	-.262**	-.186						
Number of collected oocytes	r -.479**	.364**	.717**	.401**	-.399**					
M2 oocyte	r -.450**	.228*	.575**	.359**	-.361**	.941**				
Embryo number	r -.216	.137	.444**	.267*	-.146	.759**	.824**			
PN	r -.255*	.135	.421**	.236	-.166	.810**	.854**	.956**		
Follicular fluid midkine	r -.205	.012	.146	.039	-.125	.170	.212	.123	.134	
Serum midkine	r .003	-.002	.067	.089	-.102	.108	.188	.187	.174	.594**

*p<0.05 **p<0.01 r=Spearman's rhonon parametric correlation coefficient

DISCUSSION

Main result of our study is that higher levels of MK in serum and follicular fluid were detected in pregnant patients. And we find that the blastocyst formation rate is higher in patients with higher levels of serum and follicle MK.

Midkine is a polypeptide involved in various cellular processes such as proliferation, cell migration, angiogenesis and fibrinolysis. It is responsible for oncogenesis, inflammation and tissue regeneration (9).

In the reproductive system, MK was found in high amounts in bovine follicular fluid (10). Midkine mRNA was also detected in mice granulosa cells (11). MK was also detected in human ovary at high concentrations (9).

Oocyte cytoplasmic maturation is a critical step for embryo formation. Oocyte cytoplasmic maturation is defined as the whole events which is necessary for fertilization, embryogenezis, implantation and fetal development (12,13). This events are consist of accumulation of mRNAs, proteins, substrats and nutrients (14). MK exerts pro-survival effects on the cumulus-granulosa cells, thus promoting cytoplasmic maturation of oocytes (4,8).

In mammals, oocytes are arrested in meiotic prophase I. Meiosis resumes in response to a surge of LH. Chromosomes begin to condense, nuclear membrane breaks down and spindle forms during meiosis I. Spindle fibres attach to chromosomes. Chromosomes align in cell centre, then they separate which leads to chromosome migration. Chromosome segregation occurs during asymmetric cell division and the extrusion of the first polar body. Oocyte maturation consists of a series of nuclear and cytoplasmic changes occurring until the resumption of meiosis to the M2 stage (15), which is necessary for embryo development.

MK is thought to be involved in the process of cytoplasmic maturation of oocytes (4).

Although oocyte maturation is a highly complex phenomenon, nuclear maturation can occur spontaneously in vitro. However, some substances in the follicle fluid have been shown to be necessary for blastocyst formation, postfertilization development and oocyte developmental competence (8)

In one of the studies, in bovine IVM, heparin binding follicle fluid is used in one group and follicular fluid that did not bind heparin in the other group. Blastocyst formation was found to be higher in heparin-bound follicle fluid group (16). Heparin binding proteins in follicle fluid are basic fibroblast growth factor (bFGF), midkine and pleiotrophin (PTN) (17,18).

Studies have shown that defect-induced mice for PTN and MK have reduced mature oocytes and most are infertile (7).

In other study, oocytes covered with bovine granulosa cells were taken and divided into two groups. In one group, IVM medium contained the midkine, but not in the other group. Nuclear maturation was not affected at the end of the study but blastocyst formation was more common in IVM medium containing MK (8)

In another study, denuded oocytes that were removed with granulosa cells have used. Blastocysts did not occur in groups with and without MK in IVM fluid in denuded oocytes. This study is very important in terms of showing that MK contributes to blastocyst formation in the presence of granulosa cells (4).

Hirota et al have found a positive correlation between MK level and estrogen level in follicle fluid in IVF patients. They found an inverse correlation between oxygenation and MK level. In addition, it was observed that the MK increased the mitogenic activity in granulosa cells. MK mRNA was detected in both granulosa and theca cells (9).

In our study, there was no correlation between MK levels and M2 counts, number of retrieved oocytes, number of embryos in pregnant patients however higher levels of midkine in serum and follicular fluid were detected in pregnant patients. This may be due to the fact that blastocyst formation rate is higher in patients with higher levels of midkine in follicular fluid and serum. Cytoplasmic oocyte maturation is necessary for blastocyst formation. And high levels of MK provide cytoplasmic maturation.

In other studies, midkine was also detected in the endometrium. The level of midkine was found to be lower in ectopic endometrium compared to eutopic endometrium (19). Our study did not include the

evaluation of endometrium midkine levels. One of the limitations of our study is that we did not evaluate the correlation between perinatal outcomes and MK levels in patients.

Our study is the first study in the literature to investigate the relationship between IVF success and MK levels in serum and follicle fluid. Although the patient population is small, it shows that MK level is effective on blastocyst formation and pregnancy outcome. Larger prospective studies are needed for a clearer understanding on the subject.

CONCLUSION

This study has a significant value in terms of demonstrating the necessity of MK for the success of IVF and blastocyst formation

Abbreviations: MK, Midkine; M2, metaphase 2; IVM, in vitro maturation; IVF, invitro fertilization; OPU, Oocyte pick-up; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; PN, pronucleus; LH, Luteinizing Hormon; FSH, follicle stimulating hormone; PTN, pleiotrophin; bFGF, basic fibroblast growth factor

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Ondokuz Mayıs University Ethics Committee (Permission granted: 2019, Decision no: 2019/12).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Acknowledgments: The authors would like to thank the staff of the IVF center for the benefits.

REFERENCES

1. Muramatsu T. Midkine and pleiotrophin: two related proteins involved in development, survival, inflammation and tumorigenesis. *J Biochem (Tokyo)* 2002; 132: 359-71.

2. De Sousa PA, Da Silva SJ, Anderson RA. Neurotrophin signaling in oocyte survival and developmental competence: a paradigm for cellular totipotency. *Cloning Stem Cells* 2004; 6: 375–85.
3. Hirota Y, Osuga Y, Nose E, et al. The presence of midkine and its possible implication in human ovarian follicles. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 367–73.
4. Ikeda S, Saeki K, Imai H, Yamada M. Abilities of cumulus and granulosa cells to enhance the developmental competence of bovine oocytes during in vitro maturation period are promoted by midkine; a possible implication of its apoptosis suppressing effects. *Reproduction* 2006; 132: 549–57.
5. Leidenfrost S, Boelhaue M, Reichenbach M, et al. Cell arrest and cell death in mammalian preimplantation development: lessons from the bovine model. *Plos ONE* 2011; 6: e22121.
6. Li R, Albertini DF. The road to maturation: somatic cell interaction and self-organization of the mammalian oocyte. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 141–52.
7. Muramatsu H, Zou P, Kurosawa N, et al. Female infertility in mice deficient in midkine and pleiotrophin, which form a distinct family of growth factors. *Genes Cells* 2006; 11: 1405–17.
8. Ikeda S, Ichihara-Tanaka K, Azuma T, Muramatsu T, Yamada M. Effects of midkine during in vitro maturation of bovine oocytes on subsequent developmental competence. *Biol Reprod* 2000; 63: 1067–74.
9. Hirota Y, Osuga Y, Koga K, et al. Possible implication of midkine in the development of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1084–9.
10. Ohyama Y, Miyamoto K, Minamino N, Matsuo H. Isolation and identification of midkine and pleiotrophin in bovine follicular fluid. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 105: 203–8.
11. Karino S, Minegishi T, Ohyama Y, et al. Regulation and localization of midkine in rat ovary. *FEBS Lett* 1995; 362: 147–50.
12. Brevini-Gandolfi, T. A. L., and F. Gandolfi. The maternal legacy to the embryo: cytoplasmic components and their effects on early development. *Theriogenology* 2001; 55: 1255–76.
13. Sirard MA, Richard F, Blondin P, Robert C. Contribution of the oocyte to embryo quality. *Theriogenology* 2006; 65: 126–36.
14. Krisher RL. The effect of oocyte quality on development. *J Anim Sci* 2004; 82 (Suppl. E): E14–E23.
15. Kupker W, Diedrich K, Edwards RG. Principles of mammalian fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13 (Suppl 1): 20–32.
16. Ikeda S, Azuma T, Hashimoto S, Yamada M. In vitro maturation of bovine oocytes with fractions of bovine follicular fluid separated by heparin affinity chromatography. *J Reprod Dev* 1999; 45: 397–404.
17. Seli E, Zeyneloglu HB, Senturk LM, Bahtiyar OM, Olive DL, Arici A. Basic fibroblast growth factor: peritoneal and follicular fluid levels and its effect on early embryonic development. *Fertil Steril* 1998; 69: 1145–8.
18. Ohyama Y, Miyamoto K, Minamino N, Matsuo H. Isolation and identification of midkine and pleiotrophin in bovine follicular fluid. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 105: 203–8.
19. Chung HW, Wen Y, Choi EA, et al. Pleiotrophin (PTN) and midkine (MK) mRNA expression in eutopic and ectopic endometrium in advanced stage endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 350–5.

P210 breakpoint is associated with less minimal residual disease compared to p190 breakpoint in acute lymphoblastic leukemia patients with Philadelphia chromosome

Philadelphia kromozomu olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında p210 kırılma noktası P190 kırılma noktasına göre daha az minimal kalıntı hastalığı ile ilişkilidir

İD Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, İD Taha Bahsi², İD Haktan Bağış Erdem², İD Neslihan Düzkale³,
İD Bahar Uncu Ulu¹, İD Dicle İskender¹, İD Merih Kızıl Çakar¹, İD Mehmet Sinan Dal¹, İD Fevzi Altuntas¹

¹University of Health Sciences, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Center, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital, Department of Genetics, Ankara, Turkey

³University of Health Sciences, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Department of Genetics, Ankara, Turkey

Cite this article as/ Bu makaleye atf için: Yiğenoğlu TN, Bahsi T, Erdem HB, et al. P210 breakpoint is associated with less minimal residual disease compared to p190 breakpoint in acute lymphoblastic leukemia patients with Philadelphia chromosome. J Health Sci Med 2020; 3(3): 307-311.

ABSTRACT

Introduction: The Philadelphia chromosome is the most common cytogenetic abnormality in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. In addition to its role in treatment choice, evaluation of Philadelphia chromosome is also important to monitor the minimal residual disease. In this study, we aim to study the differences of minimal residual disease status between 2 breakpoint regions (p190 and p210) in adult patients with acute lymphoblastic leukemia.

Material and Method: The data of 205 acute lymphoblastic leukemia patients whose genetic evaluations were performed at our center between March 2010 and February 2019 were retrospectively analyzed.

Results: Philadelphia chromosome was observed in 30 (14.6%) patients. In 75% of the patients who had p210 breakpoint at the time of diagnosis, minimal residual disease was negative after 2 cycles of chemotherapy whereas only 42.8% of the patients who had p190 at the time of diagnosis, minimal residual disease was negative after 2 cycles of chemotherapy. The frequency of Philadelphia chromosome was the highest in 51-60 years age group and it was the least in 18-39 age group in adult B cell acute lymphoblastic leukemia patients.

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study which evaluated the minimal residual disease status of Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia patients by classifying them into 2 groups according to 2 breakpoints (p190 and p210) in the BCR locus. In our study, we found that p190 breakpoint is associated with less minimal residual disease negative status compared to the patients with p210 breakpoint, therefore more augmented therapies may be preferred in patients with p190 breakpoint compared to therapies of patients with p210 breakpoint.

Keywords: Philadelphia chromosome, minimal residual disease, p210 breakpoint, p190 breakpoint

ÖZ

Giriş: Philadelphia kromozomu, akut lenfoblastik lösemili erişkin hastalarda en sık görülen sitogenetik anormalliktir. Philadelphia kromozomunun değerlendirilmesi, tedavi seçimindeki rolüne ek olarak minimal rezidüel hastalığı izlemek için önemlidir. Bu çalışmada akut lenfoblastik lösemili yetişkin hastalarda 2 kırılma noktası (p190 ve p210) arasındaki minimal rezidüel hastalığı durumu farklılıklarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2010-Şubat 2019 tarihleri arasında merkezimizde genetik tetkikleri yapılan 205 akut lenfoblastik lösemili hastasının verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 30 hastada (%14,6) Philadelphia kromozomu gözlemlendi. Tanı anında p210 kırılma noktası olan hastaların %75'inde 2 siklus kemoterapi sonrasında minimal rezidüel hastalığı negatif hale gelirken, tanı anında p190 kırılma noktası olan hastaların sadece %42,8'inde 2 siklus kemoterapi sonrasında minimal rezidüel hastalığı negatif hale geldi. Philadelphia kromozomu sıklığı 51-60 yaş grubunda en yüksek, 18-39 yaş grubunda en az idi.

Sonuç: Literatür taramamıza göre bu çalışma, Philadelphia pozitif akut lenfoblastik lösemili hastalarının minimal rezidüel hastalığı durumunu kırılma noktalarına göre (p190 ve p210) 2 gruba ayırarak değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda BCR lokusundaki p190 kırılma noktasının, p210 kırılma noktasına sahip hastalara kıyasla daha az minimal rezidüel hastalığı negatif durum ile ilişkili olduğunu bulduk, bu nedenle p190 kırılma noktası olan hastalarda p210 kırılma noktası olan hastalarda kullanılan tedavilere kıyasla daha fazla yoğun tedaviler tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Philadelphia kromozomu, minimal rezidüel hastalık, p210 kırılma noktası, p190 kırılma noktası

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi, 06200, Yenimahalle, Ankara, Türkiye
E-mail / E-posta: dr.nuryigenoglu@gmail.com

Received / Geliş: 12.05.2020 **Accepted / Kabul:** 08.06.2020



INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematological malignancy characterized by abnormal proliferation of lymphoblasts and can be originated from B-cell lineage (B-ALL) or less commonly T-cell lineage (T-ALL). ALL is a heterogeneous disease that has different morphologic, cytogenetic, and molecular subgroups and becomes symptomatic in a short time due to its aggressive nature (1-3). ALL is the most common childhood malignancy, represents about 80% of all childhood leukemias; but only about 20% of adult leukemias. It has a bimodal distribution that has a peak at 4-5 years and 50 years. The incidence is up to 5/100,000 in children and 2/100,000 in adults (4). Diagnosis of ALL depends on the evaluation of morphology, flow cytometry, immunophenotyping, identification of cytogenetic and molecular abnormalities (4).

The pathogenesis of ALL patients involves a complex chain of events that block the proliferation and differentiation of lymphoid precursor cells and drive aberrant cell proliferation and survival. Improvements in the field of genetic revealed that several changes in the genome are required for leukemogenesis (4,5). The characterization of these genetic alterations that required for leukemogenesis has allowed the identification of the genes critical for pathogenesis and prognosis of ALL (6-8). Wiemels et al. (9) showed that there were chromosomal translocations and rearrangements of the TELAML1 fusion gene in neonatal blood cells of identical twin children with ALL, even several years before the onset of the disease and this may be the earliest evidence about the relation between genetic alterations and ALL pathogenesis. Currently, in more than 80% of ALL patients, numerical and structural chromosomal abnormalities can be identified due to the advances in conventional and molecular methods (5,10-12).

The evaluation of genetic alterations is crucial for diagnosis, risk classification and treatment choice (13). World Health Organization (WHO) classification of hematopoietic neoplasms, the category "B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities" has 7 recurrent genetic abnormalities including t(9;22) (q34.1;q11.2), BCR-ABL1; t(v;11q23.3), KMT2A rearranged; t(12;21) (p13.2;q22.1), ETV6-RUNX1; hyperdiploidy; hypodiploidy; t(5;14) (q31.1;q32.3), IL3-IGH; t(1;19) (q23;p13.3); TCF3-PBX1 and 2 provisional entities including BCR-ABL1-like and iAMP21 s14.

The Philadelphia (Ph) chromosome is the most common cytogenetic abnormality in adult patients with ALL and the incidence increases with age. It is observed in 3% of

childhood ALL cases and up to 50% of ALL patients at the age of 50 years and older (15-20). Ph chromosome results from a reciprocal translocation between the Abelson (ABL-1) oncogene on the long arm of chromosome 9 and a breakpoint cluster region (BCR) on the long arm of chromosome 22. Because of this translocation, BCR gene is joined to the ABL oncogene and forms BCR-ABL fusion gene. This fusion gene encodes an oncogenic protein with constitutively active tyrosine kinase activity that interacts with RAS, AKT, and JAK/STAT pathways and contributes to proliferation and tumor growth (21-23). In adult ALL patients with Ph chromosome, approximately 25% have a p210 breakpoint and 75% have a p190 breakpoint in the BCR locus (23).

Ph positive ALL has a high risk for relapse and central nervous system (CNS) involvement, patients typically present with an aggressive clinical course. Historically, patients with Ph positive ALL had an inferior outcome when compared to the patients with Ph negative ALL but the prognosis of Ph positive ALL patients had changed after the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) into clinical practice (24,25). Therefore, evaluation of Ph chromosome at the time of diagnosis is very important since it has an important role in the treatment choice. In addition to its role in treatment choice, evaluation of Ph chromosome is also important to monitor the disease status and minimal residual disease (MRD). MRD monitoring is crucial for early relapse estimation and treatment decisions. Previous studies revealed that 2 breakpoint regions may be associated with different clinical phenotypes in adult ALL patients (26). In this study, we aimed to investigate the differences of MRD status between 2 breakpoint regions (p190 and p210) in adult patients with Ph positive ALL.

MATERIAL AND METHOD

The data of 205 ALL patients whose genetic evaluations were performed at our center between March 2010 and February 2019 were retrospectively analyzed. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of Ethics Committee of Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital (Permission granted /Decision number: 04.12.2019/475).

Patients aged between 18-40 years, received Danafarber chemotherapy protocol, those aged between 41-55 years received HyperCVAD chemotherapy protocol and those at the age of 56 and older and had good performance status received Ewall chemotherapy protocol whereas patients with poor performance status received vincristine and dexamethazone. Performance status was evaluated with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and Charlson Comorbidity Index (CCI). Good performance status was accepted as ECOG:0-2 or CCI:1-2 whereas poor performance status was accepted as ECOG:3-4 or CCI>2. MRD status was evaluated after 2 cycles of chemotherapy. 4 log reduction of abnormal transcript number after induction therapy was accepted as MRD negative.

Written informed consent was obtained from all patients before testing for the use of their ribonucleic acid (RNA) samples for research purposes. Total RNA from ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) -anticoagulated peripheral blood was extracted with an RNA extraction kit (QIAamp RNA Blood Mini Kit). RNA was reverse transcribed with an Ipsogen® RT Kit. cDNA was stored at -20 °C. BCR-ABL1 cDNA was performed on Qiagene Rotor-Gene-Q with TaqMan probes, according to manufacturer's instructions. Each Ipsogen BCR-ABL1 Mbc Kit provides four standard dilutions for ABL and five standard dilutions for Mbcr. Use of the Ipsogen BCR-ABL1 Mbcr kits enables detection and quantification of BCR-ABL1 and ABL transcripts. The reaction was initiated according to the optimized protocols defined by the manufacturer.

The statistical analyses were performed with SPSS V21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) software. Descriptive statistics were used to summarize the data.

RESULTS

Two hundred five patients with B cell ALL were included in the study. Ph chromosome was observed in 30 (14.6%) patients. In adult ALL patients with Ph chromosome 14 (53.3%) had p210 breakpoint and 16 (46.7%) had p190 breakpoint in the BCR locus. There was not any patients who had both p190 and p210 breakpoints. Median age of the patients with Ph chromosome was 56. The characteristics of the patients with Ph positive ALL is given in **Table 1**. The frequency of Ph chromosome was the highest in 51-60 years age group and it was the least in 18-39 age group in adult B cell ALL patients. The frequency of Ph chromosome according to the age groups is given in **Table 2**. In 75% of the patients who had p210 at the time of diagnosis, MRD was negative after 2 cycles of chemotherapy whereas only 42.8% of the patients who had p190 at the time of diagnosis, MRD was negative after 2 cycles of chemotherapy.

Table 1. The characteristics of patients with Ph positive ALL

	p210 positive	p190 positive	Ph Chromosome
n	16	14	30
Gender	7 female	7 female	14 female
	9 male	7 male	16 female
Median age	55	56	56
	(range 18-66)	(range 18-76)	(range 18-76)
Ph Chromosome: Philadelphia Chromosome			

Table 2. The frequency of Ph chromosome according to age groups

Age group	n	p210 positive	p190 positive	Ph Chromosome
18-39	96	4	5	9 (9.3%)
40-50	39	3	2	5 (12.8%)
51-60	38	6	5	11 (28.9%)
>60	32	3	2	5 (15.6%)
≥18	205	16	14	30 (14.6%)
Ph Chromosome: Philadelphia Chromosome				

DISCUSSION

ALL arises from recurrent genetic alterations that block precursor B and T cell differentiation (22). The etiology of ALL has been under investigation for decades but the exact cause is still unknown (27). Genetic alterations are observed in approximately 75% of patients with ALL (20). These genetic alterations influence the prognosis and therapeutic approach (20). ALL has a mean survival of 35% in patients aged between 18 and 60 years (28). Because of this poor survival, markers that can be translated to therapeutic targets are very important (29). Nowell and Hungerford (30) described the translocation between chromosomes 9 and 22 leading to the short chromosome 22. Observation of the role of BCR-ABL fusion gene in the leukemogenesis led to the development of a number of TKIs for the treatment of Ph positive B-ALL (31).

In the study conducted by Bartram et al. (3) Ph chromosome was found in 25% of adult ALL patients and up to 50% in older ALL patients. In the study conducted by Azevedo et al. (32) Ph chromosome was found in 34% of Brazilian adult patients with ALL. Gleier et al. (24) showed that 37% of 478 adult ALL patients had BCR-ABL fusion gene. In our study, Ph chromosome was found in 14.6% of adult ALL patients and 15.6% of B ALL patients over 60 years.

The prevalence of genetic alterations varies according to age groups (13). In our study, we observed that Ph chromosome was most common in 51-60 years age group (28.9%) and was observed only in 9.3% of ALL patients in 18-39 years age group.

Nashed et al. (23) observed that in adult ALL patients with Ph chromosome, approximately 25% had p210 breakpoint and 75% had a p190 breakpoint in the BCR locus. In the study conducted by Gleier et al. (24) in patients with Ph chromosome, 77% had p190 breakpoint, 20% had p210 breakpoint and 3% had both isoforms. Dombret et al. (33) found that in patients with Ph chromosome, 68% had p190 breakpoint, 28% had p210 breakpoint and 4% had both isoforms. In our study, in adult ALL patients with Ph chromosome 53.3% had p210 breakpoint and 46.7% had p190 breakpoint in the BCR locus. There was not any patients who had both p190 and p210 breakpoints.

MRD monitoring is very important for both pediatric and adult ALL (5). In our study, in 75% of patients who had p210 breakpoint in the BCR locus at the time of diagnosis, p210 breakpoint could not be detected after 2 cycles of treatment. In 42.8% of patients who had p190 breakpoint in the BCR locus at the time of diagnosis, p190 could not be detected after 2 cycles of treatment.

CONCLUSION

In conclusion, genetic evaluation of ALL patients is very important to plan treatment approaches. Ph chromosome can be observed in up to 1/3 of patients in 51-60 years age group. There is quite limited data about MRD evaluations in ALL patients with Ph chromosome and to our knowledge this is the first study which evaluated the MRD status of Ph positive ALL patients by classifying them into 2 groups according to 2 isoforms (p190 and p210). In our study, we found that p190 breakpoint is associated with less MRD negative status compared to the patients with p210 breakpoint in the BCR locus. As p190 breakpoint is associated with less MRD negative status compared to the patients with p210 breakpoint in the BCR locus, more augmented therapies may be preferred in patients with p190 breakpoint compared to therapies of patients with p210 breakpoint. Further prospective, randomized studies are needed about the relation between MRD status and Ph chromosome isoforms.

Abbreviations: **ABL:** Abelson; **ALL:** Acute lymphoblastic leukemia; **BCR:** Breakpoint cluster region; **CNS:** Central nervous system; **EDTA:** Ethylenediaminetetraacetic acid; **MRD:** Minimal residual disease; **Ph:** Philadelphia; **RNA:** Ribonucleic acid; **TKI:** Tyrosine kinase inhibitor; **WHO:** World Health Organization.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of Ethics Committee of Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital (Permission granted: 04.12.2019, Decision number: 475).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Fey MF, Buske C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: vi138-43.
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016; 6: e441.
3. Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, et al. Translocation of c-ab1 oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1983; 306: 277-80.
4. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1517-27.
5. Usvasalo A, Rätty R, Harila-Saari A, et al. Acute lymphoblastic leukemias with normal karyotypes are not without genomic aberrations. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 192: 10-7.
6. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
7. Rowley JD. The critical role of chromosome translocations in human leukemias. *Annu Rev Genet* 1998; 32: 495-519.
8. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6306-15.
9. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999; 354: 1499-503.
10. Roberts KG, Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 344-57.
11. Bacher U, Kohlmann A, Haferlach T. Gene expression profiling for diagnosis and therapy in acute leukaemia and other haematologic malignancies. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 637-46.
12. Bungaro S, Dell'Orto MC, Zangrando A, et al. Integration of genomic and gene expression data of childhood ALL with- out known aberrations identifies subgroups with specific genetic hallmarks. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 22-38.
13. Iacobucci I, Mullighan C. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35: 975-83.

14. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-405
15. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: the cancer and leukemia Group B experience. *Blood* 1999; 93: 3983-93.
16. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 1337-54.
17. Burmeister T, Schwartz S, Bartram CR, Gokbuget N, Hoelzer D, Thiel E. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood* 2008; 112: 918-9.
18. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 1991; 5: 196-9.
19. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
20. Downing JR, Shannon KM. Acute leukemia: a pediatric perspective. *Cancer Cell* 2002; 2: p.437-45.
21. Rowley JD. Letter: a new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-3.
22. Teitell MA, Pandolfi PP. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 175-98.
23. Nashed AL, Rao KW, Gulley ML. Clinical applications of BCR-ABL molecular testing in acute leukemia. *J Mol Diagn* 2003; 5: 63-72.
24. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002; 99: 1536-43.
25. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foa R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 652-9.
26. Jaso J, Thomas DA, Cunningham K, et al. Prognostic significance of immunophenotypic and karyotypic features of Philadelphia positive b-lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2011; 117: 4009-17
27. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. *Cancer* 2008; 112: 416-32.
28. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532-43.
29. Mullighan CG. New strategies in acute lymphoblastic leukemia: translating advances in genomics into clinical practice. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 396-400.
30. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst* 1960; 25: 85-109.
31. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2019; 133: 130-6. (doi: 10.1182/blood-2018-08-832105).
32. de França Azevedo I, da Silva Júnior RM, de Vasconcelos AV, et al. Frequency of p190 and p210 BCR-ABL rearrangements and survival in Brazilian adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014; 36: 351-5.
33. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002; 100: 2357-66.

Romatoid artritte nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranlarının hastalık aktivite indeksine göre değerlendirilmesi

Evaluation of neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratios according to disease activity index in rheumatoid arthritis

✉ Ayşe Gülşen Doğan¹, ✉ Mehmet Zafer Boyacıoğlu¹, ✉ Murat Doğan²

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, Türkiye

²Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Çorum, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Doğan AG, Boyacıoğlu MZ, Doğan M. Romatoid artritte nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranlarının hastalık aktivite indeksine göre değerlendirilmesi. J Health Sci Med 2020; 3(3): 312-316.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, romatoid artrit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO) ve ortalama platelet volümü (MPV) değerlerinin hastalık aktivite skoruna (DAS 28) göre değişimini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Altmış romatoid artrit hastası ve 70 sağlıklı bireyden oluşmuş kontrol grubu bu retrospektif çalışmaya dâhil edildi. Hasta grubu DAS 28 skoruna göre üç gruba ayrıldı. NLO ve PLO parametrelerinin tanısal değerlerinin analizi için ROC analizi yapıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında ve SPSS 17.0 for Windows paket programında yapıldı.

Bulgular: Yaş, CRP, sedim, NLO ve PLO değerleri hasta grubunda; MPV düzeyleri ise kontrol grubunda daha yüksekti. MPV değerleri DAS28-I grubunda; NLO ve PLO düzeyleri ise DAS28-III grubu hastalarda en yüksek düzeydeydi.

Sonuç: NLO ve PLO değerleri, RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için yararlı bir belirteç olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte, RA hastalarında MPV değerlerini hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kullanabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı, NLO, platelet lenfosit oranı, PLO, romatoid artrit, RA

ABSTRACT

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) cause of unknown origin, joints and destruction; is an autoimmune, chronic, multisystemic disease. In this study, we aimed to investigate neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR) rates and mean platelet volume (MPV) ratios in patients using methotrexate and Anti-TNF blockers in patients with rheumatoid arthritis.

Material and Method: Sixty patients with rheumatoid arthritis and a control group of 70 healthy individuals was included in this retrospective study. The patient group was divided into three groups according to DAS 28 score. ROC analysis was performed to analyze the diagnostic values of NLR and PLR parameters. All analyzes were done in 95% confidence interval and in SPSS 17.0 for Windows package program.

Results: Age, CRP, sedim, NLR and PLR values in the patient group; MPV levels were higher in the control group. MPV values in DAS28-I group; NLR and PLR levels were the highest in patients in the DAS28-III group.

Conclusion: NLR and PLR values have been shown as a useful marker to evaluate disease activity in RA patients. However, more comprehensive studies are needed to use MPV values as indicators of disease activity in RA patients.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte ratio, NLR, platelet lymphocyte ratio, PLR, rheumatoid arthritis, RA

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Ayşe Gülşen DOĞAN, Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Çorum, Türkiye

E-mail / E-posta: dr.mdagu@gmail.com

Received / Geliş: 13.05.2020 **Accepted / Kabul:** 15.06.2020



GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) etiyojisi bilinmeyen, inflamatuvar, periferik bir poliartrit olup, tedavi edilemez ise pek çok eklemden harabiyet, deformite ve fiziksel işlev kaybına neden olan sistemik bir hastalıktır (1,2). RA insidansı yılda 40/100.000 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat fazla görülür. Prevalansı 65 yaş üstü kadınlarda %5'e kadar varabilir (3,4). RA etiyojisi kesin bilinmemekle birlikte enfeksiyon, genetik, çevresel ve endokrin faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. RA'da, T ve B lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar, sinovyal fibroblastlar ve aktive stromal hücreler inflamatuvar süreci başlatan TNF- α salınımına yol açarak hem sinovyal inflamasyonun oluşumunda hem de eklem hasarında rol oynar. Sinovyal dokuda artan IL-6 ya da TNF- α gibi sitokinler inflamasyonun devamını ve eklem hasarını sürdürür. RA'da en çok sinovyal ve kıkırdak hücreler etkilenir. Lenfositler ve fibroblastlar tarafından eksprese edilen nükleer faktör κ B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL), pro-osteoklastlar üzerindeki reseptörüne bağlanarak (RANK) osteoklast oluşumunu artırır ve kemik dokuda da erozyonlar gelişir (5).

Romatoid artrit hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren eritrosit sedimentasyon (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) laboratuvar bulgularında en sık kullanılan parametrelerdir. Hastalık aktivitesinde kullanılan DAS 28 (hastalık aktivite skoru); klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan bir indeks olup hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESH ve hastanın genel durumunu ile ilişkilidir. DAS 28 skoru 5.1'den fazla olması yüksek hastalık aktivitesini, 2.6-3.2 arasında olması düşük hastalık aktivitesini, 2.6'dan daha düşük değerler ise remisyon olarak kabul edilir (6).

Yapılan son araştırmalarda tam kan sayımından elde edilen ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz, basit hesaplanabilir bir indekstir (7). Yapılan bazı çalışmalarda sistemik inflamatuvar hastalıkların aktivasyon dönemlerinde ESR ve CRP değerinde artış, MPV değerinde azalma gözlenmiş ve bu durum MPV'nin negatif bir akut faz reaktanı olarak kullanılabilmesi tespit edilmiştir (8). Özellikle inflamatuvar, kardiyovasküler ve kanser hastalıklarında kullanılabilirliği gösterilmiştir (9,10). Son zamanlarda RA ve ankilozan spondilit hastalarında aktif hastalıkta NLO ve PLO'nun arttıkları bildirilse de bazı yayınlarda klinik aktivite skalalarıyla korelasyon göstermediği saptanmıştır (11). Bizim

çalışmamızda da romatoid artritli hastalarda MPV, NLO ve PLO değerlerinin hastalık aktivasyon dönemleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, üniversite/yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 05.02.2020, Karar no: 168). Çalışmamız Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Eylül-Aralık 2019 tarihleri arasında muayene olmuş, daha önceden ya da yeni tanı almış 60 RA hastası ve 70 sağlıklı kişiyi içeren kontrol grubundan oluşmaktadır. Hasta grubunun dışlama kriterleri olarak akut enfeksiyon, diyabet, kanser veya kronik hastalıklar, kontrol grubunun ise inflamatuvar hastalık, akut veya kronik enfeksiyon, diyabet ve kanser olarak belirlendi. Hasta grubunun DAS 28 ve tam kan sayımı değerleri ile kontrol grubunun tam kan sayımı değerleri hasta bilgi sisteminden alındı. DAS 28 aktivitesinin 5,1'den fazla olması yüksek hastalık aktivitesini (3.düzye), 5,1- 3,2 arası orta düzey hastalık aktivitesini (2.düzye), 2,6-3,2 arasında düşük hastalık aktivitesini (1.düzye) göstermektedir. 2,6'dan düşük değerler remisyon olarak kabul edilir (6). Rutin olarak bakılan hemogram analizinden elde edilen nötrofil, lenfosit, platelet ve RDW değerleri hastalık ve kontrol grubunda not edildi, NLO ve PLO değerleri hastalık ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Ayrıca bu değerler hasta grubunda DAS 28 aktivitesine göre de kıyaslandı.

İstatistik Yöntem

Araştırmada cinsiyet ve grup dağılımı frekans analiziyle, ölçüm parametreleri ortalama ve standart sapma değerleri ile tanımlandı. Fark analizlerinden önce, normallik dağılımı analizi için Kolmogorov Smirnov testi yapıldı. Test sonucunda normal dağılan parametreler için Bağımsız Örneklem T-testi ve One Way ANOVA, normal dağılıma uymayan parametreler için Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi yapıldı. NLO ve PLO parametrelerinin tanısal değerlerinin analizi için ROC (receiver operator characteristics curve) analizi yapıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında ve SPSS 17.0 for Windows paket programında yapıldı.

BULGULAR

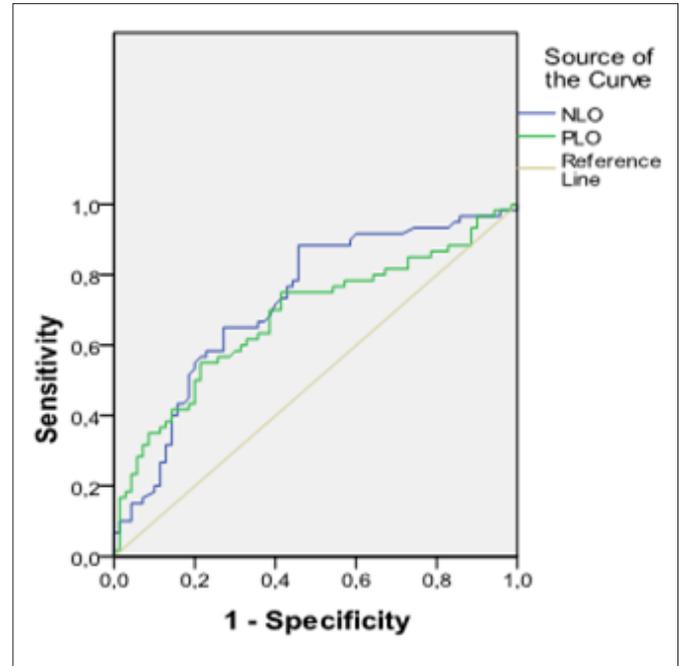
Hasta ve kontrol grubunun bazı tanımlayıcı, klinik bulguları ve fark analizi sonuçları **Tablo 1**'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun bazı tanımlayıcı ve klinik bulguları ve fark analizi sonuçları			
	Hasta (n=60)	Kontrol (n=70)	p
Yaş, Ortalama±SS	50,43±10,60	47,11±9,75	0,065 ^a
Kadın, n(%)	37 (61,7)	28 (40,0)	0,014 ^b
Erkek, n (%)	23 (38,3)	42 (60,0)	
CRP, Ortalama±SS	13,47±14,38	4,60±3,37	0,000 ^c
Sedim, Ortalama±SS	25,48±17,50	12,70±10,14	0,000 ^c
Hemoglobin, Ortalama±SS	13,22±1,53	14,53±1,57	0,000 ^a
Nötrofil, Ortalama±SS	4,84±1,20	4,07±1,30	0,001 ^a
Lenfosit, Ortalama±SS	2,31±0,96	2,46±0,64	0,123 ^c
Nötrofil %, Ortalama±SS	61,64±6,96	54,40±8,44	0,000 ^a
Lenfosit %, Ortalama±SS	27,94±6,88	34,38±8,06	0,000 ^a
NLO, Ortalama±SS	2,39±1,01	1,75±0,71	0,000 ^a
Platelet, Ortalama±SS	294,22±77,23	250,71±60,92	0,000 ^a
MPV, Ortalama±SS	10,41±0,77	10,47±0,93	0,723 ^a
RDW, Ortalama±SS	14,77±1,89	15,22±13,71	0,000 ^c
PLO, Ortalama±SS	147,79±77,71	110,21±51,28	0,000 ^c

a. Bağımsız örneklem T-testi, b. Ki-Kare testi, c. Mann Whitney U testi

Analiz sonuçlarına göre yaş, CRP, ESH, nötrofil, nötrofil %, NLO, platelet, RDW ve PLO değerleri hasta grubunda; hemoglobin, lenfosit, lenfosit % ve MPV düzeyleri ise kontrol grubunda daha yüksekti. Fark analizi sonuçlarına göre lenfosit ve MPV düzeylerinin gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,05$), diğer tüm parametrelerin gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). NLO ve PLO

değerlerinin hastalık tanılma değeri için yapılan ROC (receiver operator characteristics curve) analizi sonuçları **Şekil 1**'de gösterildi.



Şekil 1. ROC analizi sonuçları

ROC analizi sonuçlarına göre NLO tanılma değeri %72,2 iken (eğri altında kalan alan: 0,722), PLO tanılma değeri %68,1 olarak (eğri altında kalan alan: 0,681) bulundu. Her iki parametrenin de tanılma değeri istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). NLO parametresinin sensivite %88,3 ve spesivite %54,3, PLO parametresinin sensivite %75,0 ve spesivite %58,6 olarak bulundu.

Hasta Grubunda DAS 28 Seviyesine Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

Hemoglobin ve MPV değerleri DAS28-I grubunda; lenfosit, lenfosit % ve platelet değerleri DAS28-II grubunda; CRP, ESH, nötrofil, NLO ve PLO düzeyleri ise DAS28-III grubu hastalarda en yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre CRP, ESH, hemoglobin, platelet ve MPV düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ($p<0,05$) (**Tablo 2**).

Tablo 2. DAS 28 aktivite skoruna göre grupların karşılaştırması				
	DAS28-I (n=33)	DAS28-II (n=16)	DAS28-III (n=11)	p
CRP	6,44±3,30	15,85±11,10	31,11±22,03	0,000a
ESH	14,03±8,23	32,13±11,25	50,18±15,04	0,000b
Hemoglobin	13,65±1,42	12,31±1,66	13,28±1,09	0,013b
Nötrofil	4,85±1,12	4,70±1,44	5,02±1,14	0,790b
Lenfosit	2,25±0,74	2,13±1,38	2,02±0,73	0,236b
Nötrofil %	60,99±6,20	61,24±8,09	64,16±7,51	0,417b
Lenfosit %	28,42±6,60	28,13±7,41	25,34±6,95	0,384b
NLO	2,35±0,92	2,18±1,06	2,81±1,19	0,274b
Platelet	271,03±58,15	330,50±95,03	311,00±81,43	0,027b
MPV	10,64±0,72	10,14±0,62	10,04±0,92	0,042b
PLO	131,93±48,29	152,52±83,63	188,49±122,41	0,276b

a. Kruskal Wallis Test, b. One Way ANOVA Test

TARTIŞMA

RA eklem ve eklem çevresinde dekstrüksiyona yol açan kompleks ve sistemik bir hastalıktır. Hastalığın patogeneğinde hücrel ve hümorale immünite birlikte rol oynar (12). Nötrofiller immün sistemin öncül hücreleridir ve bu hücreler sitokin, kemokin ve büyüme faktörü sentezi yaparlar. Trombositler de inflamasyonda ortaya çıkan sitokinlerin artışına katkı sağlar. İlâveten nötrofil ve trombosit sentezini de uyarıp inflamasyonun devamına katkı sağlar (13,14). İnflamatuvar olaylarda nötrofil ve trombosit sayısında artış lenfosit sayısında ise azalma izlenmektedir (15). Hastalık aktivitesinde kullanılan DAS 28 (hastalık aktivite skoru); klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan bir indeks olup hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESH ve hastanın genel durumunu ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda nötrofil ve trombosit sayısı, kontrol grubunda ise lenfosit sayısı fazla olarak bulundu. Hasta grubu DAS 28 seviyesine göre kıyaslandığında da inflamasyonun artması ile nötrofil ve trombosit seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, lenfosit seviyeleri ise anlamlı olarak düşük bulundu .

Rutin uygulamalarda RA hastalık takibinde kullanılan inflamatuvar parametrelerden C-reaktif protein ve ESH'nin yanı sıra NLO ve PLO da sistemik inflamatuvar cevabın göstergesi olarak kabul edilmektedir (16). RA hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada NLO ve PLO seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulunmuş, DAS 28 aktivite skoru artışı ile NLO ve PLO arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır (17). Bu çalışmada da NLO ve PLO oranları benzer saptanmıştır.

MPV düzeyi trombosit fonksiyon ve aktivitesinin göstergesi olan bir parametre olup inflamasyonda pro-inflamatuvar sitokinler ve akut faz belirteçlerinin kemik iliği üzerinde baskısıyla azalarak inflamatuvar süreçte negatif korelasyon gösterir (18,19). Kısacık ve ark. (20)'nın RA hastaları üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada MPV düzeyleri hasta grubunda kontrol gruba göre düşük bulunmuş (20). Anti-TNF tedavi uygulanan RA hastaları üzerinde yapılan bir başka çalışmada da DAS28 seviyelerinde düşüş gözlenirken MPV seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır (21). Bizim çalışmamızda da MPV seviyeleri hasta grubunda düşük bulunurken DAS 28 artışı ile negatif korelasyon göstermektedir.

SONUÇ

Bu çalışmadaki bulgularımıza göre; NLO, PLO ve MPV değerleri, RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için yararlı bir belirteç olarak gösterilmiştir. Bu parametrelerin rutin olarak

değerlendirilmesi, düşük maliyetli ve basit olması bir avantaj olarak görülebilir. Ayrıca bu parametreler inflamatuvar hastalıklar için gelecekte yapılacak çalışmalarda araştırılacak olan yeni endeksler için de yol gösterici olabilir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Hitit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Tarih: 05.02.2020, Karar no: 168).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kwoh CK, Simms RW, Anderson LG, et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: American College of Rheumatology ad hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheumatism* 1996; 39: 713-22.
2. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. *Archives Physical Med Rehabil* 1995; 76: 190-201.
3. Lipsky PE. Romatoid Artrit. İçinde: Soy M (Çeviri editörü). Fauci AS, Langford CA (editörler). *Harrison Romatoloji*, 5. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2007: 85-103.
4. Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang XY, Globe DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *J Rheumatol* 2010; 37: 544-9.
5. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-108.
6. Van Riel PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 65-74.
7. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Modern Rheumatol* 2016; 26: 372-6.
8. Şahin A, Yetişgin A, Şahin M, et al. Can mean platelet volume be a surrogate marker of inflammation in rheumatic diseases? *West Indian Med J* 2016; 65: 165-9.
9. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Prevention Biomarkers* 2014; 23: 1204-12.

10. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7.
11. Mercan R, Bitik B, Tufan A, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2016; 30: 597-601.
12. Okamoto H, Cücej TP, Yamanaka H, et al. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J* 2008; 275: 4463-70.
13. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 519-31.
14. McDonald B, Pittman K, Menezes GB, et al. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. *Science* 2010; 330: 362-6.
15. Kapci M, Turkdogan KA, Duman A, et al. Biomarkers in the diagnosis of acute appendicitis. *JCEI* 2014; 5: 250-5.
16. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448- 454.
17. Uslu AU, Kucuk A, Sahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015; 18: 731-5.
18. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2633-41.
19. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J* 2005; 98: 185-91.
20. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 291-4.
21. Gasparyan AY, Sandoo A, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Mean platelet volume in patients with rheumatoid arthritis: the effect of anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1125-9.

The prognostic role of gender, age and physiology index and C-reactive protein/albumin ratio in idiopathic pulmonary fibrosis

İdiyopatik pulmoner fibroziste cinsiyet, yaş, fizyoloji indeksi ve C-reaktif protein/albumin oranının prognostik rolü

 Derya Yenibertiz¹,  Berna Akıncı Özyürek¹,  Sertaç Büyükyaylacı Özden¹,  Aslıhan Gürün Kaya²,
 Yurdanur Erdoğan¹

¹University of Health Sciences, Ankara Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Department of Chest Disease, Ankara, Turkey

²Ankara University, School of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Yenibertiz D, Akıncı Özyürek B, Büyükyaylacı Özden S, Gürün Kaya A, Erdoğan Y. The prognostic role of gender, age and physiology index and C-reactive protein/albumin ratio in idiopathic pulmonary fibrosis. J Health Sci Med 2020; 3(3): 317-323.

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare the gender, age, and physiology index and C-reactive protein/albumin ratio in order to evaluate the prognosis, clinical course and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Material and Method: Forty-seven patients with idiopathic pulmonary fibrosis diagnosed by radiologically or pathologically in the 8th clinic of our hospital between January 2013 and December 2018 included to the study. Demographic characteristics, pulmonary function tests, 6-minute walk test values, echocardiography results, life span, additional diseases, treatment information, laboratory results of patients, gender, age and physiology indexes and initial C-reactive protein/albumin ratio of the patients were recorded from the patient files.

Results: According to gender, age and physiology index there were 25 (53.2%) patients in stage I, 11 (23.4%) patients in stage II, and 11 (23.4%) patients in stage III. The patients were divided into 2 groups according to their life conditions. The rate of respiratory failure, the mean pulmonary arterial pressure and gender, age, and physiology stage were significantly higher (p grup 0.05) in the exitus group. The 6-minute walk test was significantly lower in the exitus group (p<0.05). C-reactive protein/albumin ratio results were similar in both groups and there were no significant differences according to other parameters in both groups too. There was no significant difference between the C-reactive protein/albumin ratio values of the patients in each of the three gender, age, and physiology stages.

Conclusion: Gender, age, and physiology stage is easy and useful but C-reactive protein/albumin ratio isn't convenient to predict the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. The elevation of pulmonary arterial pressure, low 6 minute walk test and presence of respiratory failure are poor prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis.

Keywords: Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF, GAP stage, CRP/Albumin ratio (CAR)

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada idiopatik pulmoner fibrosisli hastaların prognozu, klinik seyri ve sağkalımını değerlendirmek için cinsiyet, yaş ve fizyoloji indeksi ve C-reaktif protein/albumin oranını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013- Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemizin 8. kliniğinde radyolojik veya patolojik olarak tanı konulmuş olan 47 idiopatik pulmoner fibrosis hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, solunum fonksiyon testleri, 6 dakika yürüme testi değerleri, Ekokardiyografi sonuçları, yaşam süreleri, ek hastalıkları, tedavi bilgileri, laboratuvar sonuçları, cinsiyet, yaş ve fizyoloji indeksleri ve başlangıç C-reaktif protein/albumin oranları hasta dosyalarından kaydedildi.

Bulgular: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji indeksine göre evre I'de 25 (%53,2) hasta, evre II'de 11 (%23,4) hasta ve evre III'te 11 (%23,4) hasta vardı. Hastalar yaşam durumlarına göre 2 gruba ayrıldı. Eksitus olan grupta solunum yetmezliği, ortalama pulmoner arter basıncı ve cinsiyet, yaş ve fizyoloji evresi anlamlı olarak yüksekti (p<0,05). 6 dakikalık yürüme testi eksitus grubunda anlamlı olarak düşüktü (p<0,05). C-reaktif protein/albumin oranı sonuçları her iki grupta benzerdi ve her iki grupta da diğer parametreler açısından anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Cinsiyet, yaş ve fizyoloji evresi kolay ve kullanışlıdır, ancak C-reaktif protein/albumin oranı idiopatik pulmoner fibrosisin prognozunu tahmin etmek için uygun değildir. Pulmoner arter basıncının yüksekliği, düşük 6 dakikalık yürüme testi sonuçları ve solunum yetmezliğinin varlığı idiopatik pulmoner fibrosisde kötü prognostik faktörlerdir.

Anahtar Kelimeler: İdiopatik pulmoner fibrosis, İPF, GAP indeksi, CAR

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Berna Akıncı Özyürek, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: drberna_1982@yahoo.com

Received / Geliş: 16.05.2020 **Accepted / Kabul:** 11.06.2020



INTRODUCTION

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive, non-curative and fibrosing lung disease with an average survival of 3–5 years from the time of diagnosis. It is characterized with unknown etiology and mostly seen in elder patients beyond 60 years of age (1). The prevalence of the disease has been estimated at 2–29 per 100,000 persons and its incidence is about 3–9 per 100,000 persons per year (2,3). Mortality rates also appear to be rising, although this may partly reflect increased recognition and diagnosis (4-6).

In 2012, Ley et al. (7) described the gender, age and physiology (GAP) index and staging system, which can easily be used to estimate mortality in IPF patients. The GAP index includes gender, age, and two lung physiologic variables (forced vital capacity [FVC] and carbon monoxide diffusing capacity [DLCO]). GAP index is a scoring method used to determine prognosis, treatment plan and transplantation time in patients with IPF (8).

The C-reactive protein/albumin ratio (CAR) has been recently identified as a prognostic factor in various cancers. It has also been validated as a poor prognostic factor in pancreatic cancer, nasopharyngeal cancer, colorectal cancer and esophageal cancer etc (9-12). It has been revealed in a study that the CAR is an independent predictor for disease progression and death in patients with operable non small lung cancer (NSCLC) and in patients with small cell carcinoma (13-15). CAR might be used as a simple, inexpensive, and independent prognostic factor for overall survival of patients with advanced lung adenocarcinomas receiving platinum chemotherapy (16). CAR could not only reflect the individual's systematic inflammatory response but also perform as an indicator of nutritional status (17). However, no studies have explored the association between CAR and the clinical outcome of patients with IPF.

In this retrospective study, we aimed to compare the GAP index and CAR in order to evaluate the prognosis, clinical course and survival of patients with IPF diagnosed radiologically or pathologically.

MATERIAL AND METHOD

The present investigation was a single-center and retrospective study. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of University

of Health Sciences Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital Ethics Committee (Permission granted: 12.07.2018 /Decision no: 604).

We analyzed the records of 47 patients with IPF, diagnosed by radiologically or pathologically in the 8 th clinic of our hospital between January 2013 and December 2018. Age, sex, smoking history, pulmonary function test values, echocardiography (ECHO) results, life span, additional diseases, treatment information, laboratory results of patients were obtained from the hospital information system. We calculated the CAR as dividing the CRP level (mg/L) by the serum albumin level (g/L). In the GAP index and staging system, points are assigned to each variable (sex, age, FVC, DLCO) to obtain a total point score (GAP index) ranging from 0 to 8 (10). The GAP index is used to classify patients as at GAP stage I (0–3 points), GAP stage II (4–5 points) or GAP stage III (6–8 points). In this study, the GAP index and stage were calculated for all patients in whom the relevant baseline assessments were available.

Statistical Analysis

Statistical analyses were carried out by using Statistical Package for the Social Sciences 22.0 soft ware version (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Descriptive statistics of the data were given as mean, standart deviation, median, lowest, highest, frequency and ratio values. The distribution of variables was measured by the Kolmogorov Simirnov Test. Independent Sample T Test, Kruskal-wallis and Mann-Whitney U test were used for the analysis of quantitative independent data. The Chi-square Test was used for the analysis of qualitative independent data and the Fischer Test was used when the conditions of Chi-square Test weren't provided. The level of effect was investigated by univariate and multivariate logistic regression

RESULTS

A total of 47 patients with IPF were enrolled in this study. Forty four patients were male and 3 patients were female. The mean age of the patients was 66.4 ± 7.7 years. 12.8% of the patients were still smoking, 68.1% had quit smoking and 19.1% had never smoked. Mean smoking amount was 2.62 ± 21.32 pack-years. The most common respiratory symptom was dyspnea (68.1%), followed by cough (57.4%). Gastroesophageal reflux disease (40.4%) was the most common additional disease with IPF. 42.6% of patients had respiratory failure. According to GAP index there were 25 (53.2%) patients in stage I, 11 (23.4%) patients in stage II, and 11 (23.4%) patients in stage III. The baseline characteristics of the study population were presented in **Table 1**.

Table 1. Baseline characteristics of IPF patients		
	Min-Max	Mean±s.d./n-%
Age	50.0-87.0	66.4±7.7
Gender	Female	3-6.4%
	Male	44-93.6%
Symptoms	Fever	1-2.1%
	Cough	27-57.4%
	Dyspnea	32-68.1%
	Tiredness	1-2.1%
	Sputum	2-4.3%
Additional diseases	(-)	19-40.4%
	(+)	28-59.6%
Lung cancer	(-)	46-97.9%
	(+)	1-2.1%
OSAS	(-)	37-78.7%
	(+)	10-21.3%
GERD	(-)	28-59.6%
	(+)	19-40.4%
Respiratory failure	(-)	27-57.4%
	(+)	20-42.6%
Smoking status	Nonsmoker	9-19.1%
	Gave up	32-68.1%
	Smoker	6-12.8%
Smoking amounts (pack/year)	0.0-80.0	29.62±21.32
Desaturation	No	5-10.6%
	Mild	27-57.4%
	Moderate	5-10.6%
	Severe	10-21.3%
GAP stage	I	25-53.2%
	II	11-23.4%
	III	11-23.4%
Status	Alive	31-66.0%
	Exitus	16-34.0%
EF	35.0-65.0	57.2±5.5
PAP	19.0-70.0	34.1±11.3
6MWT	75.0-550.0	391.4±127.5
DLCO	20.0-108.0	59.0±19.5
FEV1	38.0-109.0	74.3±19.0
FVC	36.0-99.0	68.4±16.9
FEV1/FVC	70.0-112.0	86.1±7.8
Neutrophil	44.4-88.5	63.9±10.1
Lymphocyte	6.6-44.2	25.0±8.0
CRP	0.01-14.72	2.34±3.50
ALB	2.90-4.80	3.99±0.48
CRP/Albumin	0.00-4.60	0.66±1.06
LDH	3.9-1019.0	270.6±161.6
GAP index	1.00-8.00	4.00±1.84

OSAS: Obstructif Sleep Apne Syndrome. EF:Ejection Fraction. DLCO: Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide
GERD: Gastroesophageal Reflux Disease. PAP: Pulmonary arterial pressure. FEV1: Forced Expiratory Volume in 1
GAP: Gender-Age-Physiology. 6- (MWT): 6-minute walk test. FVC: Forced vital capacity
CRP:C reactive protein. LDH: Laktate Dehidrogenase

We divided the patients into 2 groups according to their life conditions. The rate of respiratory failure was significantly higher in the exitus group ($p<0.05$). In the exitus group GAP stage was significantly higher. The mean PAP value of exitus group was significantly higher

than the alive groups ($p<0.05$). The mean 6-MWT was significantly lower in the exitus group ($p<0.05$). There were no significant differences according to the other parameters in both groups. They were shown in **Table 2** and **Table 3**.

Table 2. The comparison of baseline characteristics of IPF patients according to life conditions

		Alive	Exitus	P
		Mean±s.d./n-%	Mean±s.d./n-%	
Age		66.2±7.4	66.9±8.5	0.747 ^t
Gender	Female	3-9.7%	0-0.0%	0.541 ^{x2}
	Male	28-90.3%	16-100.0%	
Symptoms	Fever	1-3.2%	0-0.0%	1.000 ^{x2}
	Cough	18-58.1%	9-56.3%	0.905 ^{x2}
	Dsypnea	22-71.0%	2-12.5%	0.969 ^{x2}
	Tiredness	0-0.0%	1-6.3%	0.340 ^{x2}
	Sputum	0-0.0%	2-12.5%	0.111 ^{x2}
Additional diseases	(-)	15-48.4%	4-25.0%	0.122 ^{x2}
	(+)	16-51.6%	12-75.0%	
Lung cancer	(-)	31-100%	15-93.8%	0.340 ^{x2}
	(+)	0-0.0%	1-6.3%	
OSAS	(-)	24-77.4%	13-81.3%	0.761 ^{x2}
	(+)	7-22.6%	3-18.8%	
GERD	(-)	19-61.3%	9-56.3%	0.739 ^{x2}
	(+)	12-38.7%	7-43.8%	
Respiratory failure	(-)	23-74.2%	4-25.0%	0.001 ^{x2}
	(+)	8-25.8%	12-75.0%	
Smoking status	Nonsmoker	7-22.6%	2-12.5%	0.694 ^{x2}
	Gave-up	20-64.5%	12-75.0%	
	Smoker	4-12.9%	2-12.5%	
Smoking mounts (pack/year)		27.1±22.2	34.6±19.1	0.318 ^m
Desaturation	No	4-12.9%	1-6.3%	0.211 ^{x2}
	Mid	19-61.3%	8-50.0%	
	Moderate	2-6.5%	3-18.8%	
	Severe	6-19.4%	4-25.0%	
GAP Stage	I	20-64.5%	5-31.3%	0.008 ^{x2}
	II	3-9.7%	8-50.0%	
	III	8-25.8%	3-18.8%	

t t test / m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test (Fischer test)
 Data are presented as n. median [interquartile]. n [%], or mean ± SD.
 OSAS: Obstructif Sleep Apne Syndrome
 GERD: Gastroesophageal Reflux Disease
 GAP: Gender-Age-Physiology

Table 3. The comparison of baseline characteristics of IPF patients according to life conditions

	Alive	Exitus	p
	Mean±s.d.	Mean±s.d.	
EF	58.0±4.7	55.6±6.8	0.232 ^m
PAP	30.9±10.3	40.3±11.0	0.002 ^m
6MWT	428.6±101.1	319.5±145.3	0.006 ^t
DLCO	59.9±21.2	56.4±13.8	0.656 ^t
DLCO/VA	86.1±26.6	83.1±17.9	0.755 ^t
FEV1	77.9±18.6	67.3±18.4	0.069 ^t
FVC	71.6±16.5	62.3±16.7	0.073 ^t
FEV1/FVC	85.4±5.9	87.6±10.7	0.372 ^m
Neutrophil	62.7±9.9	66.2±10.6	0.238 ^m
Lymphocyte	26.4±8.0	22.3±7.4	0.051 ^m
CRP	2.66±4.07	1.71±1.94	0.719 ^m
ALB	4.03±0.43	3.92±0.57	0.464 ^m
CRP/Albumin	0.75±1.24	0.48±0.55	0.621 ^m
LDH	277.4±193.3	257.3±71.4	0.653 ^m
GAP Index	3.74±1.69	4.50±2.07	0.222 ^m

t t test / m Mann-whitney u test
 Data are presented as n. median [interquartile]. n [%], or mean ± SD. EF:Ejection Fraction . PAP: Pulmonary arterial pressure
 6- (MWT): 6-minute walk test. DLCO: Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide. FEV1: Forced Expiratory Volume in 1.
 FVC: Forced vital capacity. CRP:C reactive protein. LDH: Laktate Dehydrogenase.
 GAP: Gender-Age-Physiology

The Assesment of PAP, 6MWT, GAP index and CRP/ Albumin ratio according to life condition was shown in **Figure**.

In logistic regression analysis the significant predictive effect of PAP, 6 min walking test result, respiratory failure and GAP stage were observed in predicting mortality (p<0.05) It was shown in **Table 4**.

There was no significant difference between the CRP/ albumin values of the patients in each of the 3 the GAP stages (p<0.05). It was shown in **Table 5**.

Table 4. Factors affecting mortality in IPF

	OR	%95 confidence interval	p
PAP	1.09	1.02-1.16	0.015
6 Min Walk Test	0.99	0.99-1.00	0.013
Respiratory failure	8.62	2.15-34.57	0.002
GAP Stage	4.00	1.10-14.50	0.035
Logistic Regression			

	GAP Stage 1	GAP Stage 2	GAP Stage 3	P
	Mean±s.d.	Mean±s.d.	Mean±s.d.	
CRP/Albumin	0.71±1.03	0.50±0.88	0.70±1.33	0,709 ^k

^kKruskal-wallis (Mann-whitney u test)

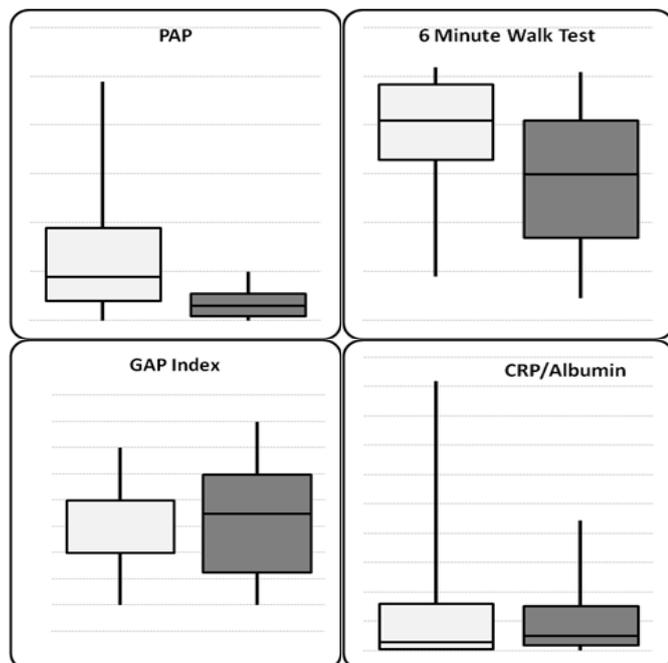


Figure. The assesment of PAP, 6MWT, GAP index and CRP/Albumin ratio according to life condition

DISCUSSION

Morbidity and mortality are high in IPF and the clinical course and prognosis vary widely among individual patients (18). Many clinical, radiographic, physiologic, and pathologic predictors are associated with increased or decreased survival in IPF. Lower baseline FVC and DLCO, as well as declining FVC or DLCO during 6 or 12 months of follow-up, are predictive of worse survival (19). In this retrospective study we compared the GAP index and CAR in order to evaluate the prognosis, clinical course and survival of patients with IPF. They are both easy tests but have limited capability to provide accurate prognoses for IPF patients. Lee et al. (20) compared the predictive values of Composite Physiologic Index (CPI) and gender-age-physiology (GAP) models in 832 patients and they found that they are significantly useful predictors for IPF and similarly Song et al. (21) found that advanced GAP stage was the only predictor of treatment-related acute exacerbation of IPF. They suggested physicians to be consider GAP stage, which reflects the severity of IPF, during treatment of small cell lung cancer

with IPF. Contrary to some reports (22,23), Song et al. (24) and Olson and coworkers' (25) determined that age and sex were not independent predictors of survival in multivariate analyses. Our findings were similar. We evaluated the patients according to their life conditions in our study and it was observed that the GAP stage had a predictive effect on mortality in patients with IPF so our findings seem to agree with those of Lee et al. (20).

The CAR, first proposed by Fairclough et al. (26) has been applied as a prognostic marker in many cancer types and as an independent risk factor for mortality in sepsis. There are no previous studies have investigated using CAR to predict the prognosis of IPF. We have investigated the association between the ratio of CAR and the clinical outcome of patients with IPF but we haven't found any relation and the CAR of the patients were similar in all three GAP stage. Thus we think that it is not meaningful to use as a prognostic factor in IPF according to our results.

Six-MWT, desaturation, hospitalization due to respiratory problem, pulmonary hypertension (PAH), acute exacerbation or lung cancer should be considered for a more absolute prediction of prognosis in IPF. The presence of comorbidities with IPF can significantly influence the prognosis. Song et al. (24) and Cai et al. (27) showed in their studies that PAH was associated with a poor outcome. Distance walked in 6 min was independently related to mortality by multivariate analysis in Caminati and coworkers' study (28). According to the our results High PAP value, low 6 MWT results and respiratory failure were considered as predictors of mortality in patients with IPF.

CONCLUSION

Gender, age, and physiology stage is easy and useful to predict the prognosis of IPF. The elevation of PAP, low 6 MWT and presence of respiratory failure are poor prognostic factors in IPF. As well as CAR is used as a prognostic factor in many diseases it isn't found to be valueable for predicting the prognosis of IPF in our study.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of University of Health Sciences Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital Ethics Committee (Permission granted: 12.07.2018 /Decision no: 604).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
- Jo HE, Gaspole I, Grainge C, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian idiopathic pulmonary fibrosis registry. *Eur Respir J* 2017; 49: pii: 1601592
- Hutchinson J. Idiopathic pulmonary fibrosis: another step in understanding the burden of this disease. *Eur Respir J* 2016; 48: 26–28.
- Marshall DC, Saliccioli JD, Shea BS, Akuthota P. Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: an observational study of the WHO mortality database from 2001–2013. *Eur Respir J* 2018; 51: pii: 1701603.
- Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011; 66: 462–67.
- Algranti E, Saito CA, Silva D, Carneiro APS, Bussacos MA. Mortality from idiopathic pulmonary fibrosis: a temporal trend analysis in Brazil, 1979–2014. *J Bras Pneumol* 2017; 43: 445–50.
- Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684–95.
- Meyer KC. New treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2016; 23: 241–51.
- Liu Z, Jin K, Guo M, et al. Prognostic value of the CRP/Alb ratio, a novel inflammation-based score in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 561–68.
- Zhang Y, Zhou GQ, Liu X, et al. Exploration and validation of C-reactive protein/albumin ratio as a novel inflammation-based prognostic marker in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer* 2016; 7: 1406–12.
- Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Prognostic significance of the preoperative ratio of C-reactive protein to albumin in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2016; 36: 995–1001.
- Xu XL, Yu HQ, Hu W, Song Q, Mao WM. A novel inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the prognosis of patients with operable esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0138657.
- Zhang F, Ying L, Jin J, et al. The C-reactive protein/albumin ratio predicts long-term outcomes of patients with operable non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 8835–42.
- Miyazaki T, Yamasaki N, Tsuchiya T, et al. Ratio of C-reactive protein to albumin is a prognostic factor for operable non-small-cell lung cancer in elderly patients. *Surg Today* 2016; 47: 836–43.
- Zhou T, Zhan J, Hong S, et al. Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Sci Rep* 2015; 5: 10481.
- Young W, Koh, Hyun W. Prognostic impact of C-reactive protein/albumin ratio on the overall survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancers receiving palliative chemotherapy. *Lee Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6848.
- Sun P, Chen C, Xia Y, et al. The ratio of c-reactive protein/albumin is a novel inflammatory predictor of overall survival in cisplatin-treated patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Dis Markers* 2017; 2017: 6570808.
- Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 431–40.
- Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline. *Chest* 2016; 149: 491–98.
- Lee SH, Park JS, Kim SY, et al. Comparison of CPI and GAP models in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2018; 8: 4784.
- Song MJ, Lim SY, Park JS, et al. Prognosis of small cell lung cancer with idiopathic pulmonary fibrosis: assessment according to GAP stage. *J Oncol* 2019; 2019: 5437390
- Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015; 109: 661–70.
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on infant and young children pulmonary function testing. an official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304–45.
- Song H, Sun D, Ban C, et al. Independent clinical factors relevant to prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Sci Monit* 2019; 25: 4193–201.
- Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 277–84.
- Fairclough E., Cairns E., Hamilton J. & Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin. Med.* 9,2009; 30–33.
- Cai M, Zhu M, Ban C, et al. Clinical features and outcomes of 210 patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1868–73.

28. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 117-23.

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinin konsültasyon iş yükü

The workload of consultations in infectious diseases and clinical microbiology clinics

Fatih Temoçin, Levent Şensoy, Tuğba Duman Karakuş, Aynur Atilla, Tuba Kuruoğlu, Esra Tanyel

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Temoçin F, Şensoy L, Duman Karakuş T, Atilla A, Kuruoğlu T, Tanyel E. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinin konsültasyon iş yükü. J Health Sci Med 2020; 3(3): 324-329.

ÖZ

Giriş: Hasta sayılarının artması, uygulanan invaziv girişimlerin çeşitliliği ve eşlik eden hastalıklardaki artış, hastaların yönetiminde multidisipliner yaklaşımı vazgeçilmez kılmaktadır. Özellikle immünsüpresyona yol açan tedavilerin çeşitlenmesi, yoğun bakım hasta sayıları ve yatış günlerinin artması, hastane enfeksiyonlarında artışa neden olmuş ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarına düşen sorumluk arttırmıştır. Çalışmamızda, bir üniversite hastanesinde, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının konsültasyon yükünü ortaya çıkarmayı ve disiplinler arası yaklaşımda, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının önemini vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğince yürütülmüş retrospektif bir çalışmadır. Ekim-Aralık 2018 tarihlerini kapsayan 3 aylık dönemde, enfeksiyon hastalıkları kliniğinden istenen tüm yazılı konsültasyonlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışma döneminde, hastanemizin tüm servislerinde 5916 tekil hasta yatışı yapılmıştır. Yatan hastaların 841 (%14,2)'inden 1433 kez enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinden konsültasyon istenmiştir. Aynı dönemde erişkin yoğun bakım kliniğinde yatan 84 hasta ve hematoloji kliniğinde yatan 114 hasta tarafımızca takip edilmiş olup bu hastalar toplam 2319 kez görülmüştür. Acil servise başvuran 19781 hastadan 278 (%1,4)'i tarafımıza 373 kez danışılmış ve danışılan hastaların 20'si (%7,1) kliniğimize yatırılmıştır. Dahili kliniklerin, istatistiki olarak anlamlı derecede daha fazla konsültasyon istedikleri bulunmuştur.

Sonuç: Çalışma verilerimiz enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının konsültasyon yükünü ortaya koymak ve multidisipliner yaklaşım içinde, enfeksiyon hastalıkları uzmanının değerini göstermek açısından önemlidir. Enfeksiyon hastalıkları uzmanları, hastanelerde yatan hastaların büyük bir kısmına, tedavi başlangıcından taburculuk kararına kadar katkı sağlamaktadırlar. Enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının, hasta takibi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması, laboratuvar hizmetleri yanı sıra, ortaya koydukları konsültasyon hizmetlerinin değerinin, doktor meslektaşları, hastane yöneticileri, kanun koyucular ve düzenleyiciler tarafından tam olarak anlaşılmadığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon hastalıkları, konsültasyon, multidisipliner yaklaşım

ABSTRACT

Introduction: The increase in the number of patients, invasive procedures, and concomitant diseases makes the multidisciplinary approach indispensable for the management of patients. In particular, the increase in the number of immunosuppressive and intensive care patients, as well as the prolonged hospitalization days, has led to an increase in hospital infections. Thus, increasing the responsibility of infectious disease specialists considerably. In this study, we aimed to reveal the consultation workload of infectious disease specialists as well as emphasize their importance in an interdisciplinary approach.

Material and Method: This is an retrospective study conducted at the infectious disease clinic of Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty Hospital.

Results: During the study period, 5916 patients were hospitalized from which 841 (14.2%) inpatients were consulted 1433 times by the infectious disease service. In the same period, 84 patients hospitalized in an adult intensive care unit and 114 patients in the hematology clinic were seen 2319 times. Moreover, of the 19,781 patients admitted in the emergency department, 278 (1.4%) were consulted 373 times. Internal clinics were also found to require significantly more consultation than surgical clinics ($p < 0.05$).

Conclusion: These data demonstrate the consultation workload of an infectious disease specialist and their value in a multidisciplinary approach. Infectious disease specialists contribute to the majority of hospitalized patients from the beginning of treatment to discharge decisions. However, their contribution is not fully comprehended by doctor colleagues, hospital managers, and legislators. This article will thus help infectious disease specialists demonstrate their consultation workload. In addition, new studies are needed for further measuring and defining the value of infectious disease specialists.

Keywords: Infectious diseases, consultation, multidisciplinary approach

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Fatih Temoçin, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

E-mail / E-posta: ftemucin@yahoo.com.tr, fatih.temocin@omu.edu.tr

Received / Geliş: 17.05.2020 **Accepted / Kabul:** 02.06.2020



GİRİŞ

Konsültasyon kelimesi Latince “consultati” sözcüğünden köken almaktadır. İki veya daha fazla hekimin bir araya gelerek fikir alışverişi yapması, hasta hakkında önerileri sunmasıdır (1). Konsültasyon, hastanelerde sıklıkla başvuru olmazsa olmaz bir hasta yönetim gerekliliğidir. Hastanelerde tedavi gören hasta sayılarının artması, uygulanan invaziv girişimlerin çeşitliliği ve eşlik eden hastalıklardaki artış, hastaların yönetiminde multidisipliner yaklaşımı vazgeçilmez kılmaktadır. Özellikle immünsüpresyona yol açan tedavilerin çeşitlenmesi, yoğun bakım yatak sayıları ve yatış günlerinin artması, hastane enfeksiyonlarında artışlara neden olmuş ve enfeksiyon hastalıkları (EH) uzmanlarına düşen sorumluluk ve iş yükünü oldukça arttırmıştır. Ayrıca antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı hem antibiyotik direnç oranlarında artışa hem de hastane maliyetinde artışa sebep olmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının, hasta bakımına dâhil olduklarında, morbidite, mortalite ve maliyet açısından ortaya çıkan avantajları gösteren birçok çalışma vardır (2-5). Enfeksiyon hastalıkları uzmanları hastanelerde, uygun antimikrobiyal kullanımı ve dirençli mikroorganizmaların yayılımının önlenmesi açısından hem uygulayıcı hem de eğitici görevi üstlenmektedir (6,7). Enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının, kendi kliniğinde takip ettiği hastalardan çok daha fazlasını konsültasyon ile takip ediyor olması, uygun antimikrobiyal ilaç kullanımı ve dirençli mikroorganizmaların yayılımının önlenmesi açısından önemli olduğu kadar hastanelerin ilaç maliyetinin azaltılması açısından da önemlidir. Bu nedenlerle çalışmamızda, bir üniversite hastanesinde, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji (EHKM) kliniğinin konsültasyon yükünü ortaya çıkarmayı ve disiplinler arası yaklaşımda, EH uzmanlarının önemini vurgulamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, EHKM kliniğinde yürütülmüş retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışma, üniversite/yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışmamız, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2020/309 tarih /sayı numarası ile onaylanmıştır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Karadeniz Bölgesi'nde bulunan Samsun ilindeki tek tıp fakültesi hastanesidir. Hastanemiz 1100 yataklı ana bina ve 120 yataklı bir Hematoloji-Onkoloji ek binası ile 36 yataklı erişkin yoğun bakım ünitesi olan bir bölge hastanesidir. Bu çalışmaya, Ekim-Aralık 2018 tarihlerini kapsayan üç aylık dönemde, EHKM kliniğinden istenen tüm resmi (yazılı-formal) konsültasyonlar dâhil edilmiştir. Sözel konsültasyonlar (İnformal) ve ayakta hasta konsültasyonları çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma için hazırlanan formlara, konsültasyon istenen hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra, konsültasyon isteyen bölüm, konsültasyon isteme nedeni, konsültasyon isteme saati, konsültasyona verilen cevap kaydedilmiştir. Hematoloji servisinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar, kliniğimiz tarafından her gün görülmektedir. Bu nedenle bu iki klinikte yatan hastalar için ayrı bir form hazırlanmış ve kaydedilmiştir. Kategorik değişkenler için pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerde normal dağılım gösteriyorsa independent-sample T-test uygulanmış ve ortalama±standart sapma olarak sonuçlar verilmiştir. Tüm testler %95 güven aralığında yapılmış olup p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. İstatistik analizler “IBM SPSS 22 for Windows” istatistik yazılımı kullanılarak yapılmış olup, sonuçlar toplam ve yüzde olarak verilmiştir.

BULGULAR

Çalışma döneminde, hastanemizin tüm servislerinde 5916 tekil hasta yatışı yapılmıştır. Yatan hastaların 841 (%14,2)'inden 1433 kez EHKM kliniğinden konsültasyon istenmiştir. Aynı dönemde erişkin yoğun bakım kliniğinde yatan 84 hasta ve hematoloji kliniğinde yatan 114 hasta tarafımızca takip edilmiş olup bu hastalar toplam 2319 kez görülmüştür. Acil servise başvuran 19781 hastadan 278 (%1,4)'i tarafımıza 373 kez danışılmış ve 20(7.1%) hasta kliniğimize yatırılmıştır.

Dahili servislerde yatan 2112 hastanın 514 (%24,3)'ünden, cerrahi servislerde yatan 3804 hastadan 327(8,5%)'inden konsültasyon istenmiştir. Dahili kliniklerin, istatistiki olarak anlamlı derecede (p<0,05) daha fazla hastadan konsültasyon istedikleri bulunmuştur. Dahili birimler konsültasyon istedikleri 514 hastayı 818 kez, cerrahi servisler ise konsültasyon istedikleri 327 hastayı 615 kez danışmışlardır. Bir diğer deyişle dahili klinikler konsültasyon istedikleri her hastayı ortalama 1,6 kez yeniden danışırken cerrahi kliniklerde yeniden konsültasyon isteme oranı 1,9'dur ve yeniden konsültasyon oranındaki bu fark istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,05). Servis konsültasyonlarının %70'inin mesai saatleri içerisinde istendiği %30'unun ise mesai saatleri

dışında istendiği görülmüştür. Dahili ve cerrahi klinikler arasında konsültasyon isteme saati açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tüm bölümlerde en sık konsültasyon nedeni olarak ateş yüksekliği 502 (%35) kaydedilmiştir. İkinci sıklıkta taburculuk öncesi öneriler için 257 (%17,8) ve üçüncü sıklıkta ise başlanan antibiyotiğin değiştirilmesi için 146 (%10,1) konsültasyon istenmiştir. Konsültasyonların değerlendirilmesi sonucunda dahili servislerde en sık konulan tanı %30,3 oranında (156/514) pnömoni, ikinci sıklıkta ise %21,5 oranında (111/514) üriner sistem enfeksiyonu olmuştur. Cerrahi servislerde ise en sık enfeksiyon tanısı olarak %50,4 (165/327) oranında yüzeysel ve derin cerrahi alan enfeksiyonları saptanmıştır. Servis konsültasyonlarının 361'inde (%25,1) antibiyotik başlanmış, 219'unda (%15,2) kendi kliniği tarafından başlanan antibiyotiğe devam edilmiş 142'sinde (%9,9) ise kendi kliniği tarafından başlanan antibiyotiği değiştirilmiştir. Konsültasyonların 281'inde (%19,4) herhangi bir enfeksiyon tanısı düşünülmemiştir (**Tablo 1**).

Acil servisten 278 hastadan 373 kez konsültasyon istenmiştir ve en sık konsültasyon isteme nedeni ateş yüksekliğidir (%47). Acil servis konsültasyonlarının %49'u mesai saatleri içerisinde istenmiş olup %51'i mesai saatleri dışında istenmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Acil servis konsültasyonları	
	Acil servis
Konsültasyon istenen hasta sayısı	278
Konsültasyon oranı	%1,40
Konsültasyon sayısı	337
Cinsiyet(E/K)	156/122
Yaş	61,5±19,3
Yatış oranı	20 (%7,1)
Konsültasyon isteme saati	
08.00-16.00	165 (%49)
16.00-00.00	147 (%43,6)
00.00-08.00	25 (%7,4)
Konsültasyon nedeni	
Ateş yüksekliği	160 (%47,4)
Taburculuk önerisi	4 (%1,1)
Kültürde üreme	0
Antibiyotik değişikliği	0
AFR yüksekliği	34 (%10)
Diğer*	139 (%41,2)
Konsültasyon sonucu	
Antibiyotik başlandı	191 (%56,6)
Enfeksiyon düşünülmeydi	80 (%23,7)
Yalnızca tetkik istendi	48 (%14,2)
Başlanan tedavi devam edildi	7 (%2)
Antibiyotik değiştirildi	2 (%0,5)
Diğer†	9 (%2,6)

*Genel durum bozukluğu, Tansiyon düşüklüğü, Sepsis, Operasyon öncesi değerlendirme, Viral seroloji pozitifliği
† Kliniğe yatırılma, Taburcu önerisinde bulunma, başka bir kliniğe danışılma önerisi

Tablo 1. Dahili servisler ve cerrahi servislerden istenen konsültasyonlar

	Toplam	Dahili bilimler	Cerrahi bilimler	p değeri
Yatan hasta sayısı	5916	2112	3804	
Konsültasyon istenen hasta sayısı	841	514	327	
Konsültasyon istenen hasta oranı	%14,30	%24,30	%8,50	$p<0,05$
Toplam konsültasyon sayısı	1433	818	615	$p<0,05$
Yeniden konsültasyon oranı	%1,7	%1,6	%1,9	$p<0,05$
Cinsiyet(E/K)	462/379	272/242	190/137	AD
Yaş	58,5±17,4	59,5±16,8	55,4±16,6	AD
Konsültasyon isteme saati				
08.00-16.00	1004 (%70)	579 (%70,8)	425 (%69,1)	AD
16.00-00.00	347 (%24,2)	211 (%25,8)	136 (%22,1)	
00.00-08.00	82 (%5,7)	28 (%3,4)	54 (%8,8)	
Konsültasyon nedeni				
Ateş yüksekliği	502 (%%35)	347 (%42,4)	155 (%25,2)	
Taburculuk önerisi	257 (%17,8)	119 (%14,5)	138 (%22,4)	
Antibiyotik değişikliği	146 (%10,1)	82 (%10)	64 (%10,4)	
Kültürde üreme	143 (%9,9)	53 (%6,4)	90 (%14,6)	
Akut faz reaktanı yüksekliği	83 (%5,7)	57 (%6,9)	26 (%4)	
Diğer*	302 (%20,8)	160 (%19,5)	142 (%23)	
Konsültasyon sonucu				
Antibiyotik başlandı	361 (%25,1)	245 (%29,9)	116 (%18,8)	
Enfeksiyon düşünülmeydi	281 (%19,4)	147 (%17,9)	134 (%21,7)	
Yalnızca tetkik istendi	249 (%17,3)	158 (%19,3)	91 (%14,7)	
Başlanan tedavi devam edildi	219 (%15,2)	100 (%12,2)	119 (%19,3)	
Antibiyotik değiştirildi	142 (%9,9)	81 (%9,9)	61 (%9,9)	
Diğer†	175 (%12,1)	87 (%10,6)	88 (%14,3)	

*Genel durum bozukluğu, Tansiyon düşüklüğü, Sepsis, Operasyon öncesi değerlendirme, Viral seroloji pozitifliği

† Kliniğe devir alınma, Taburcu önerisinde bulunma, Başka bir kliniğe danışılma önerisi
AD. Anlamlı Değil

Çalışmanın yapıldığı 3 aylık dönemde yoğun bakım kliniğinde yatan 84 hasta ve hematoloji kliniğinde yatan 114 hasta tarafımızca takip edilmiş olup bu hastalar toplam 2319 kez görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Yoğunbakım ve hematoloji servislerinde takip edilen hastalar		
	Yoğunbakım n=87	Hematoloji n=114
Konsültasyon günü*	1081	1238
Ortalama konsültasyon günü†	12,4	10,8

*Hastaların toplam kaç kez görüldüğü
† Ortalama olarak her hastanın kaç gün görüldüğü

TARTIŞMA

Çalışma verilerimiz EH uzmanlarının konsültasyon yükünü ortaya koymak ve multidisipliner yaklaşım içinde, EH uzmanının değerini göstermek açısından önemlidir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada EHKM kliniğinden istenen konsültasyon oranı 2003 yılında %7 iken 2005 yılında %13,7 olarak bulunmuştur (8). Özellikle, 2003 yılında ülkemizde yürürlüğe giren bazı antibiyotiklerin kullanılabilmesi için EH uzman onayı zorunluluğu getiren yönetmelikten sonra, EHKM kliniklerinden istenen konsültasyon sayılarını önemli ölçüde arttırmıştır (9). Yurt dışı kaynaklı benzer çalışmalarda da durumun ülkemizden farklı olmadığı görülmektedir. Geçmiş tarihli iki çalışmada konsültasyon oranları %5,8 ve %6,1 saptanmıştır (10,11). Yakın tarihli bir çalışmada ise, üçüncü basamak onkoloji hastanesinde, 2005–2006 yıllarında yatan hastaların EH uzmanına konsültasyon oranı %7 iken, 2011-2012 yılında bu oran %13,8'e yükseldiği bildirilmiştir (12). Enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının konsültasyon yükünün yıllar içerisinde arttığı görülmektedir. Özsüt ve ark. (13) yaptığı, 1994 tarihli bir çalışmada 'tıptaki gelişmeler ve bakterilerdeki antibiyotik direnci çoğu vakada enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunu zorunlu kılacaktır. Enfeksiyon hastalıkları camiası buna hazırlıklı olmalıdır' şeklinde bir öngörü mevcuttur. Verilerimiz ve literatür verileri gösteriyor ki, geçmiş tarihli bu öngörü, tam anlamıyla gerçekleşmiştir. Beklenen yaşam süresinin giderek uzaması, immünsüpresif tedavilerin çeşitlenmesi, her geçen gün artan antibiyotik direnç oranları, gelecekte EH uzmanlarına duyulan ihtiyacı daha da artıracaktır.

Çalışma sonuçlarımız, EH uzmanlarının iş yükünün önemli bir kısmını, konsültasyonların oluşturduğunu göstermektedir. Fakat bundan daha önemli bir çıkarım da şudur ki, danışılan hastaların büyük bir kısmına EH uzmanı tarafından tedavi düzenlemesi yapılmıştır. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun, yatan hastaların tedavilerinin planlanmasından, taburculuğa geçiş sürecine kadarki katkıları dikkatle ele alınmalıdır (14,15).

Hastanede yatan her yedi hastadan birinden EH uzmanı konsültasyonu istenmiştir. Bu orana hematoloji ve yoğun bakım kliniklerinde yatan hastaların dahil olmadığı göz önüne alındığında, hastanede yatan hastaların önemli bir kısmına, tedavi planlamasından taburculuk kararına kadar enfeksiyon hastalıkları uzmanının katkısı olmuştur. Bu katkının önemini gösteren çalışmalar mevcuttur. Literatür tarandığında, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının kanser hastalarının takiplerine dahil olduklarında, fungemisi ve bakteriyemisi olan hastaların mortalitesinde %10'luk bir düşüş olduğunu gösteren 1977 tarihli bir çalışma dikkat çekmektedir (16). Çalışma grubunun büyük çoğunluğunu kanser olmayan hastaların oluşturduğu farklı çalışmalarda ise, kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından konsültasyon istenmesinin, mortalite üzerine olumlu etkileri olduğuna vurgu yapılmaktadır (17-19).

Yatan hasta konsültasyonları, çoğunlukla mesai saatlerinde istenmekle birlikte, %30'luk azımsanmayacak bir oranla mesai saati dışında konsültasyon istenmektedir. Acil servisten istenen konsültasyonlarda bu oran %50'yi aşmaktadır. Acil servis konsültasyonlarının mesai içi veya dışı ayırımına tabi tutulması doğru olmadığını düşünüyoruz ve 24 saatlik bir bütün halinde tüm acil servis konsültasyonlarının vakit kaybetmeden görülmesi gerektiğini destekliyoruz. Fakat, yatan hasta konsültasyonlarının mesai dışında istenme oranımızın yüksek olduğunu düşünüyoruz. Ülkemizden yapılmış bir çalışmada mesai saati dışında konsültasyon istenme oranı çalışmamıza benzer şekilde %30 saptanmıştır (13). Aksoy ve ark. (8) yaptığı bir çalışmada ise mesai dışı konsültasyon oranı %8.1 olarak bulunmuş ve bu oran kabul edilebilir bir oran olarak ifade edilmiştir. Çalışma verilerimiz göstermektedir ki, mesai dışı çalışma saatlerini kapsayan nöbet hizmetlerinde EH uzmanlarının önemli bir yeri vardır ve hastanelerde yeterli sayıda EH uzmanına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın eksik yönlerinden birincisi sadece yazılı (resmi-formal) konsültasyonların değerlendirilmesidir. Günlük pratikte, EH konsültasyonlarının önemli bir kısmını telefonla veya yüz yüze sözel (resmi olmayan-informal) konsültasyonlar oluşturmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının iş yükünü değerlendirirken, sözel konsültasyonlarında önemli bir yer tuttuğu unutulmamalıdır. Daha hızlı ve kolay olması açısından sözel konsültasyonlar tercih edilse de günümüz sağlık sisteminde konsültasyonların, mutlaka yazılı olarak yapılması ve kayıt altına alınması gerektiğini düşünüyoruz. Karşımıza çıkacak adli konularda önerilerimizin kayıt altında olması, hukuki açıdan bizi koruyacaktır. Ayrıca telefonla ya da yüz-yüze yapılacak sözel konsültasyon önerilerine uyumun, resmi konsültasyon önerilerine uyuma oranla daha az olduğu ve bu uyumsuzluğun mortalite üzerine etkisi olduğu unutulmamalıdır (20).

Diğer bir eksik yönümüz ise yalnızca yatan hasta konsültasyonlarının değerlendirmeye tabi tutulması, ayakta hasta konsültasyonlarının çalışma dışı bırakılmasıdır. Poliklinik hizmetlerinde önemli bir oranda ayakta hasta konsültasyonu değerlendirilmektedir. Ayaktan hasta konsültasyonlarına, EH uzmanlarının verdiği katkıyı gösteren çalışmalar mevcuttur (21).

SONUÇ

Enfeksiyon hastalıkları uzmanları, hastalıkların tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşımın önemini her geçen gün arttırdığı, günümüz sağlık dünyasının olmazsa olmaz unsurlarındandır. Hastanelerde yatan hastaların büyük bir kısmına, tedavi başlangıcından taburculuk kararına kadar verdikleri katkılar önemlidir. Çalışmamız bu öneme vurgu yapmanın yanında, %19,4 oranında bir enfeksiyon tanısı koyulmayan ve ek öneride bulunulmayan konsültasyon isteğini göz önüne alarak, konsültasyon isteme pratiği konusunda eksikliklerin olduğunu da ortaya koymaktadır. Bu konuda hem tıp eğitimi hem mezuniyet sonrası eğitimlere önem verilmesi gerektiği düşünüyoruz. Ayrıca, EH uzmanlarının, hasta takibi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması ve takibi, laboratuvar hizmetleri yanı sıra, ortaya koydukları konsültasyon hizmetlerinin değerinin, doktor meslektaşları, hastane yöneticileri, kanun koyucular ve düzenleyiciler tarafından tam olarak anlaşılmadığını düşünüyoruz. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonunun, klinik sonuçları iyileştirme, ilaç kullanımını azaltma, antibiyotik direnç gelişimini azaltma, hastanede kalış süresini kısaltma ve hastane maliyetini düşürme üzerine etkileri göz önüne alındığında, bu alanda gelecekte yapılacak araştırmaların hem kliniğimizin değerini gösterme açısından hem de etkili konsültasyon yönetimi açısından yön gösterici olacağını düşünüyoruz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Tarih: 2020 ve Karar no: 2020/309).

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Özsüt H. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları ve da işlemleri [Özet]. In: Murat G. Recep Ö. Sercan U. Meral G, eds. 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Kitabı 2007 s:287-9.
- Petrak RM, Sexton DJ, Butera ML, et al. The value of an infectious diseases specialist. Clin Infect Dis 2003; 36: 1013-7.
- Jaffar A Al Tawfiq. The pattern and impact of infectious diseases consultation on antimicrobial prescription. J Global Infect Dis 2013; 5: 45.
- Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. Clin Infect Dis 1999; 29: 60-6.
- Granwehr BP, Kontoyiannis DP. The impact of infectious diseases consultation on oncology practice. Curr Opin Oncol 2013; 25: 353-9.
- Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: An important determinant of outcome for hospitalized patients. Clin Infect Dis 2000; 31: S131-8.
- Russell MP, Robert M. Fliegelman DO, David WH. The art and science of infectious diseases consultation Infect Dis Clin Pract 2008; 16: 147-53.
- Aksoy SB, Coşkun Ö, Gül HC, Görenek L, Eyigün PC. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyon hizmetlerinin antibiyotik kullanımı, direnç ve maliyet üzerindeki etkisi, Gülhane Tıp Derg. 2008; 50: 71-7.
- Resmî gazete [İnternet]. Bütçe uygulama talimatı [erişim 17 Temmuz 2019]. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2003/02/20030201.htm#7>.
- Yinnon AM. Whither infectious diseases consultations? Analysis of 14005 consultations from a 5 year period. Clin Infect Dis 2001; 33: 1661-7.
- Nathwani D, Davey P, France AJ. Impact of an infection consultation service for bacteremia on clinical management and use of resources. Quart J Med 1996; 89: 789-97.
- Bruno P, Dimitrios P. The impact of infectious diseases consultation on oncology practice. Curr Opin Oncol 2013; 25: 353-9.
- Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S, Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonlarında karşılaşılan sorunlar ve çözüm yolları. Klimik Derg. 1994; 2: 101-2.
- Sharma R, Loomis W, Brown RB. Impact of mandatory inpatient infectious disease consultation on outpatient parenteral antibiotic therapy. Am J Med Sci 2005; 330: 60-4.
- Shrestha NK, Bhaskaran A, Scalera NM, et al. Antimicrobial stewardship at transition of care from hospital to community. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33: 401-4.
- Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease. A study of 364 cases. Am J Med 1977; 62: 731-42.
- Honda H, Krauss MJ, Jones JC, et al. The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus bacteremia. Am J Med 2010; 123: 631-7.
- Patel M, Kunz DE, Trivedi VM, et al. Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 29-34.

19. Takakura S, Fujihara N, Saito T, et al. Improved clinical outcome of patients with *Candida* bloodstream infections through direct consultation by infectious diseases physicians in a Japanese university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 964–8.
20. Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 527–35.
21. Pongas G, Hamilos G, Rolston KV, Kontoyiannis DP. Formal adult infectious disease specialist consultations in the outpatient setting at a comprehensive cancer center (1998–2008): diverse and impactful. *Support Care Cancer* 2012; 20: 261–5.

Does the cervical canal passage axis have an effect on pain sensation in IUD application?: a randomized controlled trial

RİA uygulamasında servikal kanalı geçiş ekseninin ağrı hissine etkisi var mıdır?: randomize kontrollü bir çalışma

İ Buğra Çoşkun¹, İ Mahmut Kuntay Kokanalı², İ Ramazan Erda Pay³, İ Coskun Şimşir¹, İ Mehmet Ferdi Kinci⁴, İ Bora Çoşkun¹, İ Tolga Ecemiş⁵, İ Kazım Emre Karaşahin⁶

¹Yüksek İhtisas University, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

²University of Health Sciences, Ankara Bilkent City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

³Bingöl Maternity and Child Diseases Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Bingöl, Turkey

⁴Muğla Sıtkı Koçman University, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

⁵Private Office of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

⁶University of Health Sciences, Gulhane Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Çoşkun B, Kokanalı MK, Pay RE, et al. Does the cervical canal passage axis have an effect on pain sensation in IUD application?: a randomized controlled trial. J Health Sci Med 2020; 3(3): 330-335.

ABSTRACT

Aim: To investigate the effect of the axis of the intrauterine device wings in the cannula on the pain felt while passing the cervical canal.

Material and Method: Ninety-one patients who underwent intrauterine device application in the family planning polyclinic were enrolled in the study. The patients were randomly divided into two groups according to the intrauterine device application sequence number. Odd numbers were included in the 'Transverse application' (Group I), while even numbers were included in the 'Vertical application' (Group II) group. After the procedure, patients were informed about the visual analog scale by another doctor who did not perform the procedure. Patients rated pain intensity during the procedure from 0 (zero, painless) to 10 (ten, highest pain) on a visual analog scale.

Results: No statistically significant difference was found between the groups in terms of age, gravida, parity, body mass index, cervical length, previous cesarean history, presence of retroverted uterus. There was no statically significant difference according to visual analog scale scores between the groups, but the mean visual analog scale score was lower in Group II. Also, the presence of severe pain (visual analog scale score>8) was statistically significantly higher in Group I. Transverse application procedure (OR: 1.21, 95% CI: 0.21-6.70, p=0.042) was found to be a significant independent factor for the presence of severe pain in multiple regression analysis.

Conclusion: In the intrauterine device application procedure, passing the cervical canal while the wings in cannula are in the vertical axis has been associated with less pain felt.

Keywords: Intrauterine device, pain, visual analog scale

ÖZ

Amaç: Rahim içi araç uygulamasında servikal kanal geçirilirken kanül içerisindeki kanatların ekseninin hissedilen ağrıya etkisini araştırmak

Gereç ve Yöntem: Aile planlaması polikliniğinde rahim içi araç uygulaması yapılan 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar rahim içi araç uygulama sıra numarasına göre rastgele iki gruba ayrıldı. Tek sayılar 'Yatay uygulama' (Grup I), çift sayılar ise 'Dikey uygulama' (Grup II) grubuna dahil edildi. İşlem sonrası hastalar, başka bir doktor tarafından vizüel analog skala hakkında bilgilendirildi ve işlem sırasında hissettikleri ağrı yoğunluğunu vizüel analog skalaya göre 0 (sıfır, ağrısız) ile 10 (on, en yüksek ağrı) arasında derecelendirdi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi, servikal uzunluk, sezaryen öyküsü, retrovert uterus varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Gruplar arasında vizüel analog skala skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, ancak Grup II'de ortalama vizüel analog skala skoru daha düşüktü. Ayrıca Grup I'deki şiddetli ağrı varlığı (vizüel analog skala skoru>8) istatistiksel anlamlı daha yüksekti. Enine uygulama prosedürü (OR:1,21, %95 CI:0,21-6,70, p=0,042) çoklu regresyon analizinde şiddetli ağrı varlığı için anlamlı bir bağımsız faktör olarak bulunmuştur.

Sonuç: Rahim içi araç uygulama prosedüründe, kanüldeki kanatlar dikey eksendeysen servikal kanalı geçmek daha az ağrı hissi ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rahim içi cihaz, ağrı, vizüel analog skala

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Buğra Çoşkun, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Liv Hospital Ankara Hastanesi, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: drbugracoskun@gmail.com

Received / Geliş: 17.05.2020 **Accepted / Kabul:** 02.06.2020



INTRODUCTION

Family planning is defined as the practice of controlling the number of children one has and the intervals between their births. (1). Contraception is all methods of evading from pregnancy. In developing countries, maternal deaths have decreased by 40% in the past 20 years due to the prevention of unintended pregnancies (2). The methods used for contraception vary across years, countries and socio-economic status (3).

Intrauterine device (IUD) is an effective, inexpensive, long-lasting, and a reversible contraception method. The cumulative pregnancy rate is 1/100 for the first year of use (4). The mechanism of action is to prevent sperm and egg from combining by decreasing sperm mobility and preventing implantation by creating a foreign body reaction in the endometrial cavity (3). The IUD can be inserted at any time if it is sure that it is not pregnancy. The IUD can be implanted during a normal postpartum period or after cesarean section (5).

Methods that can reduce the pain that may occur in the patient during any gynecological procedure (Hysterosalpingography, Dilatation and curettage, hysteroscopy, IUD placement, etc.) performed in the outpatient clinic conditions attract the attention of gynecologists (6,7).

Usage of misoprostol before the procedure, use of oral analgesics such as naproxen, ibuprofen, and implementation of topical analgesics to the cervix such as lidocaine have been tried to increase patient comfort during IUD insertion. Still, there is no consensus on their effectiveness and necessity (8-10).

In this study; We aimed to investigate whether the application of the wings on the transverse or vertical axis while the cervical canal was being passed during the IUD application had any effect on the pain experienced by the patients.

MATERIAL AND METHOD

The study was designed as a single-blind randomized prospective trial. This study was approved by the university /local human research ethics committee and all procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was carried out with the permission of University of Health Sciences Ankara Gulhane Medical Faculty Ethics Committee (Permission granted: 25/09/2018, Decision No: 18/229).

The patients who underwent IUD application in the family planning policlinic between August 2018 and August 2019 and that meet the determined criteria were enrolled in the study. Patients deemed to be eligible were randomly divided into two groups. Randomization was performed according to the application sequence number. Odd numbers were included in the 'Transverse application' group, while even numbers were in the 'Vertical application' group.

Inclusion criteria

1) Between 19-49 years of age and not having a systemic disease, 2) Having at least one vaginal delivery story before, 3) Not being pregnant or having at least one month pasted pregnancy, 4) No known allergic reaction sensitivity for IUD or copper, 5) No history of chronic pelvic pain or dysmenorrhea, 6) No anatomical anomaly of the uterus or pathologies such as myoma uteri associated with the cavity, 7) No evidence of active vaginal or pelvic infection.

Exclusion criteria

1) Nulliparity, 2) The need for a cervical dilator during the insertion of IUD, 3) The presence of a systemic disease that could change the sensation of pain, 4) The patient had cognitive functions that could not correlate with the VAS score.

Intrauterine device (IUD) application procedure

The intrauterine device (Althea TM -TCu-380A, Daman India) was applied. Transvaginal ultrasound before application to confirm the shape and size of the uterus and exclude other pelvic pathologies to each patient and digital pelvic examination was performed. Written informed consent was obtained from patients eligible to participate in the study.

After the patient was prepared for a lithotomy position, the speculum prepared with standard medical gel was placed. After the cervix was visualized, the area was cleaned with povidone-iodine. Then, the cervix was gripped with a tenaculum at 11 o'clock, and the uterus was applied traction towards the straight axis. IUD wings were taken into the cannula and made ready for application. (Figure 1)

The intrauterine device was passed through the cervical canal in a transverse (Figure 2) or vertical axis (Figure 3) in accordance with randomization. In patients with the vertical passage, the cannula was rotated at the fundus level and the wings were brought to the transverse line and the IUD was left in the cavity. All IUD insertions were performed by the same doctor.

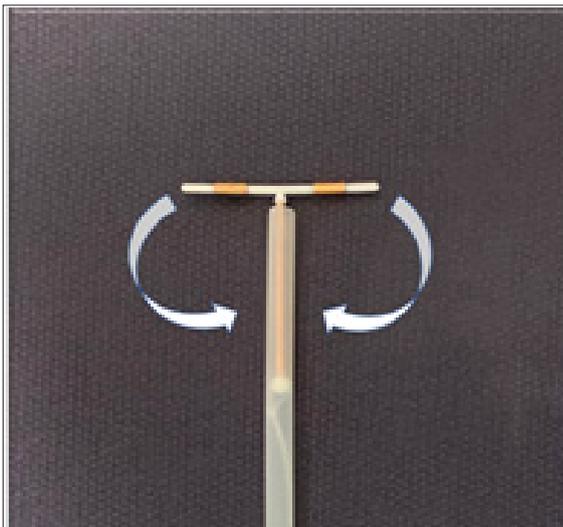


Figure 1. Intra uterine device and preparation before application. Before the application, the IUD wings are placed in the application cannula in the direction indicated by the arrows.

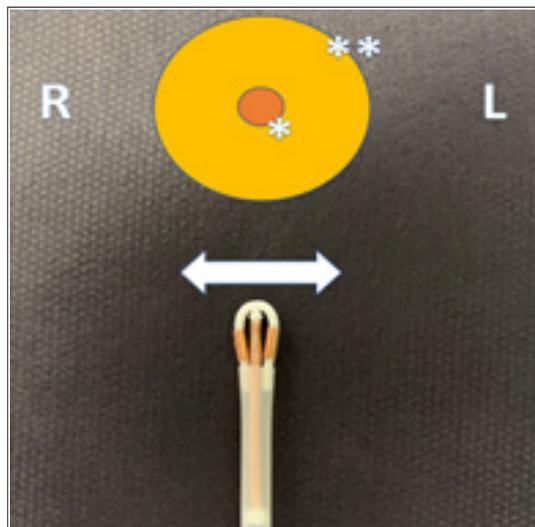


Figure 2. Placement of the IUD by passing the cervical ostium while the wings in the cannula are on the transverse axis
* Demonstration of the cervical ostium, **Demonstration of the cervix, R:Right, L:Left

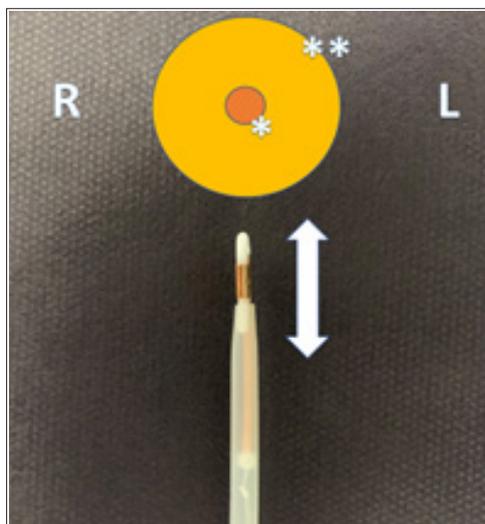


Figure 3. Placement of the IUD by passing the cervical ostium while the wings in the cannula are on the vertical axis
* Demonstration of the cervical ostium, **Demonstration of the cervix, R:Right, L:Left

Immediately after the procedure, patients were informed about VAS by another doctor. Patients rated pain intensity during the procedure from 0 (zero, painless) to 10 (ten, highest pain) on VAS. The doctor, who gave patient’s information about VAS and recorded the pain assessment results, did not know which group the patients were evaluated to.

Statistics

“Statistical analysis was performed using the Statistical Program for Social Sciences (SPSS, Version 21.0; Chicago, IL, USA). The normal distribution of the variables was analysed by the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables with normal distribution were presented as mean±standard deviation. Quantitative variables were given as a number (percentage). Statistical comparison was carried out by Chi-square (χ^2) and Independent sample t-tests where appropriate. Multiple logistic regression model was performed to analyse the factors that can cause severe pain. $P < 0.05$ was considered statistically significant.”

RESULTS

As a result of the exclusion criteria, 22 patients were excluded from the study, and 91 patients who met the inclusion criteria were enrolled in the study. Forty-six patients were applied “Transverse axis application” while 45 patients were applied on vertical axis application

The demographic findings of both groups are shown in Table 1. In our study, no statistically significant difference was found between the groups in terms of age, gravida, parity, body mass index (BMI), cervical length, previous caesarean history, presence of uterus in a retrovert position ($p > 0.05$ for all values) (Table 1).

Table 1. The comparison of demographic variables of transverse and vertical application groups			
	Transverse (n=46)	Vertical (n=45)	P
Age (year)*	36.57±5.92	36.78±5.27	0.857
Gravida *	3.68±1.99	3.60±1.90	0.855
Parity *	2.83±1.40	2.67±1.35	0.582
BMI (kg/m2)*	26.82±5.40	26.39±5.44	0.702
Cervical length (mm)*	39.43±5.45	37.40±6.06	0.095
Presence of previous C/S **	14 (30.4%)	15 (33.3%)	0.767
Retrovert uterus **	11 (23.9%)	14 (31.1%)	0.442
The history of using IUD**	13 (28.3%)	10 (22.2%)	0.712
Obesity (>25 kg/m2)**	14 (30.4%)	11 (24.4%)	0.522

BMI: Body mass index, C/S: Cesarean section, IUD: Intra uterine device
*Values were given as mean±SD. ** Values were given as n(%).

When the mean pain severity of the groups was evaluated, no significant difference was observed between the groups. However, the mean VAS scores were higher in the Transverse application group (p=0.347). When the presence of severe pain (VAS score>8) was evaluated, a statistically significant difference was observed between the groups (p=0.04). The presence of severe pain was significantly higher in patients with the transverse axis (Table 2).

Table 2. Pain scores of transverse and vertical application groups

	Transverse (n=46)	Vertical (n=45)	P
Pain score*	5.78±1.95	5.44±1.41	0.347
Severe pain (VAS>8)**	13 (28.3)	5 (11.1)	0.040

*Value was given as mean±SD.
** Value was given as n(%).

Compared with patients with severe pain (VAS score>8) and patients without severe pain (VAS score≤8); No statistically significant difference was found in terms of BMI, cervical length, previous cesarean history, uterus being in a retrovert position, previously history of IUD usage and obesity. A statistically significant difference was observed in terms of age, gravida, parity, and in terms of application in the transverse plan (p<0.05). Patients with severe pain had lower patient age, gravida, and parity count; the frequency of IUD transverse application was higher (Table 3). Transverse application procedure (OR:1.21, 95% CI:0.21-6.70, p=0.042) as a result of multiple regression analysis of these significant factors were found to be significant independent factors (Table 4).

Table 4. Multiple regression analysis of factors that can cause severe pain

	OR(%95 CI)	p
Age (year)	0.97 (0.81-1.16)	0.721
Gravida	0.74 (0.36-1.52)	0.413
Parity	0.81 (0.10-1.01)	0.931
Application on transverse axis	1.21 (0.21-6.70)	0.042

Table 3. Comparison of demographic variables between groups with severe pain and without severe pain

	Severe pain (VAS >8) (n=18)	Non-severe pain (VAS: 0-7) (n=73)	P
Age (year)*	33.00±7.72	37.58±4.53	<0.001
Gravida*	1.94±0.55	4.05±1.79	<0.001
Parity*	1.44±0.35	3.07±1.19	<0.001
BMI (kg/m2)*	25.91±4.33	26.78±5.64	0.542
Cervical length (mm)*	39.83±5.86	38.08±5.80	0.255
CS presence**	9 (50.0)	20 (27.4)	0.065
Retrovert uterus**	3 (16.7)	22 (30.1)	0.252
The history of using IUD**	3 (16.7)	20 (27.4)	0.419
Obesity (>25 kg/m2)**	2 (11.1)	23 (31.5)	0.085
Pain score*	8.11±0.47	5.00±1.28	<0.001
Application on transverse axis**	13 (72.2)	33 (45.2)	0.040

BMI: Body mass index, C/S: Cesarean section, IUD: Intra uterine device
*Values were given as mean±SD.
** Values were given as n(%).

DISCUSSION

In our study, we investigated the possible effects of the axis of the wings while crossing the cervical canal to reach the cavity after the IUD wings are loaded into the cannula on pain perception during IUD insertion. According to the results, we obtained that the frequency of severe pain was higher in the transverse application group, though the pain scores between the two groups were similar. The transverse application was also the only independent factor associated with severe pain felt during the procedure.

Intrauterine device usage is beneficial for preventing unwanted pregnancies and reducing morbidity and mortality related to undesired pregnancies. It is preferred due to the same success rates as tubal sterilization; it is effective for a long time and is reversible (11).

One of the most significant limitations for IUD use is fear of pain prejudice during the procedure. Many studies were done about this issue; many pain medications have been tried in different ways (8-10). Local anesthetics that are applied topically or by injection can reduce cervical pain by blocking nerve fibers. Anxiolytics can also be used with the thought that it may decrease the perception of pain by reducing the patient's anxiety before insertion (12).

Some steps that could cause pain were identified during the insertion of IUD were defined as:: traction of the cervix, uterine traction to bring the cavity to a flat plane, the strain of the cervical canal by uterine sound or IUD cannula, and finally, possible traumas within the cavity (13). Our study aimed to reduce pain during the IUD insertion process without using a pharmacological method by evaluating the modifications regarding the cannula passage of the cervical canal, which is a part of the steps that may cause pain, with a randomized controlled study.

The vast majority of the studies have been planned on drug versus placebo or a drug comparison. Abbas AM et al. (14) compared 150 mg oral ketoprofen to a placebo. In the 10-point VAS assessment, the pain reduction in the ketoprofen group was around 1.5 points. In the same study, patient comfort and IUD insertion duration were also evaluated. Crawford et al. (15) compared oral ketorolac and the placebo group. There was a significant decrease in pain detected during the procedure and at the 10th minute after the procedure ($p=0.047$, $p=0.007$).

Another focus is on topical agents. The most commonly studied agent of these agents is lidocaine. Aksoy et al. (16) compared 10% Lidocaine spray and placebo group, and pain scores were found to be 1.01 ± 1.20 , 3.23 ± 1.60 , respectively, when using a 10 cm scale ($V<0.001$).

Misoprostol is one of the most frequently used agent before birth, intervened abortion, or any procedure to be entered into the cavity, as it can provide cervical dilation (17).

Mansy et al. (18) studied 200 mg misoprostol administered patients who had undergone IUD and the placebo group; no statistically significant difference was observed between the groups in terms of pain. Similar results were obtained in the study performed by İbrahim et al. (19) due to the side effects of misoprostol, and this drug is not recommended to be used before IUD insertion.

There are some studies that have aimed to reduce pain by using drugs during IUD administration; on the other hand, reducing pain with non-pharmacological methods has been more popular during recent years. Metoyer et al. (20), in their study, provided patients a comfortable position during the procedure and established trust-based communication. They reported that pain expected before the study was similar ($p=0.93$), and pain after the study was less ($p=0.17$). Hylton et al. (21) compared the cold compress application and control group. It was determined as 4.5 and 4.7 in the evaluation with VAS ($p=0.724$). It was not found significant statistically.

In our study, we found it more advantageous to apply the IUD on the vertical axis in terms of preventing severe pain felt during the procedure. The reason for this advantage may be due to neural control of the uterus. The nerve endings located on both sides of the cervical canal are closer and denser to the cervical canal (22, 23). It may be easier to stimulate these ends during the transverse passage. On the other hand, transverse administration may cause more uterine contraction, which may increase the frequency of severe pain.

As a result of our study designed as the first randomized controlled blind study in this area, we found that in the IUD application procedure, passing the cervical canal while the wings in cannula are in the vertical axis has been associated with less feeling of pain. IUD, which is frequently preferred as a safe, effective, and accessible contraceptive method. Further randomized and meta-analysis studies about reducing pain and increasing the patient's comfort during IUD placement would be obliging.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of University of Health Sciences Ankara Gulhane Medical Faculty Ethics Committee (Permission granted: 25/09/2018, Decision No: 18/229).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study had received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Cleland J, Bernstein S, Ezeh A, Faundes A, Glasier A, Innis J. Family planning: the unfinished agenda. *Lancet* 2006; 368: 1810-27.
2. Cleland J, Conde-Agudelo A, Peterson H, Ross J, Tsui A. Contraception and health. *Lancet* 2012; 380: 149-56.
3. d'Arcangues C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception* 2007; 75: 2-7.
4. Allen RH, Bartz D, Grimes DA, Hubacher D, O'Brien P. Interventions for pain with intrauterine device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
5. Kapp N, Curtis KM. Intrauterine device insertion during the postpartum period: a systematic review. *Contraception* 2009; 80: 327-36.
6. Cetin A, Cetin M. Effect of deep injections of local anesthetics and basal dilatation of cervix in management of pain during legal abortions: a randomized, controlled study. *Contraception* 1997; 56: 85-7.
7. Cooper N, Smith P, Khan K, Clark T. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG* 2010; 117: 532-9.
8. Bednarek PH, Creinin MD, Reeves MF, et al. Prophylactic ibuprofen does not improve pain with IUD insertion: a randomized trial. *Contraception* 2015; 91: 193-7.

9. McNicholas CP, Madden T, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Peipert JF. Cervical lidocaine for IUD insertional pain: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 384.
10. Karabayirli S, Ayrim AA, Muslu B. Comparison of the analgesic effects of oral tramadol and naproxen sodium on pain relief during IUD insertion. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 581-4.
11. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD006034.
12. Murty J. Use and effectiveness of oral analgesia when fitting an intrauterine device. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003; 29: 150-1.
13. Lopez LM, Bernholc A, Zeng Y, et al. Interventions for pain with intrauterine device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
14. Abbas AM, Ali SS, Salem MN, Sabry M. Effect of oral ketoprofen on pain perception during copper IUD insertion among parous women: a randomized double-blind controlled trial. *Middle East Fertil Soc J* 2018; 23: 491-5.
15. Crawford M, Davy S, Book N, Elliott JO, Arora A. Oral ketorolac for pain relief during intrauterine device insertion: a double-blinded randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: 1143-9.
16. Aksoy H, Aksoy Ü, Ozyurt S, Açmaz G, Babayigit M. Lidocaine 10% spray to the cervix reduces pain during intrauterine device insertion: a double-blind randomised controlled trial. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2016; 42: 83-7.
17. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm* 1989; 8: 627-44.
18. Mansy AA. Does sublingual misoprostol reduce pain and facilitate IUD insertion in women with no previous vaginal delivery? A randomized controlled trial. *Middle East Fertil Soc J* 2018; 23: 72-6.
19. Ibrahim ZM, Sayed Ahmed WA. Sublingual misoprostol prior to insertion of a T380A intrauterine device in women with no previous vaginal delivery. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2013; 18: 300-8.
20. Stempinski-Metoyer K, Madrigal J, Adam M, Patel A. Utility of the comfort, assurance, language model (CALM) as a non-pharmacological intervention for pain relief during IUD insertion. *Contraception* 2018; 98: 354.
21. Hylton J, Milton S, Sima A. Cold compress for pain associated with intrauterine device insertion: a randomized controlled trial. *Obs Gyn* 2018; 131: 76.
22. Houdeau E, Rousseau A, Meusnier C, Prud'Homme MJ, Rousseau JP. Sympathetic innervation of the upper and lower regions of the uterus and cervix in the rat have different origins and routes. *J Comp Neurol*. 1998; 399: 403-12.
23. Aleksandrovykh V, Kurnik-Łucka M, Bereza T, et al. The Autonomic Innervation and Uterine Telocyte Interplay in Leiomyoma Formation. *Cell Transplant* 2019; 28: 619-29.

Endemik bölgede tiroid nodüllerinin sonografik özellikleri ve ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of the sonographic characteristics of thyroid nodules in the endemic region and the results of fine needle aspiration biopsy

Özlem Demircioğlu

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Demircioğlu Ö. Endemik bölgede tiroid nodüllerinin sonografik özellikleri ve ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesi. J Health Sci Med 2020; 3(3): 336-339.

ÖZ

Amaç: Tiroid kanserleri görülme sıklığı son yıllarda giderek artmakta ve tiroid hastalıkları açısından endemik bölgelerde daha da sık rastlanmaktadır. Tanı amaçlı ilk yapılacak işlemlerin başında tiroid ultrasonografik görüntüleme ve ince iğne aspirasyon biyopsisidir. Bu doğrultuda çalışmada endemik bölgedeki tiroid nodüllerin ultrasonografik görüntüleme bulguları ve yapılan ince iğne aspirasyon biyopsileri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Nodüler guatr nedeni ile takip edilen ve ince iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonu konulan 70 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların ultrasonografik görüntülerinde belirlenen nodülün maksimum transvers boyutu, Anteroposterior boyutu, nodül içeriği, şekli, nodül sınırları, halo varlığı, ekojenitesi, kalsifikasyon varlığı, lenfadenopati varlığı, lokalizasyon ve sayı bilgileri kaydedilerek ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: İnce iğne aspirasyon biyopsisi yapılan 70 hastanın 53'üne benign (%75,7), 10'una malign (%14,3) tiroid nodülü tanısı konuldu. 7 hastanın (%10) sonucu ise non-diagnostik olarak raporlandı. Nodül özelliklerinin malignite ile ilişkisinin değerlendirildiğinde; ekojenite, kalsifikasyon ve nodül sayısına göre istatistiksel anlamlı fark saptanırken diğer değişkenlere göre anlamlı fark gözlenmedi. ANOVA incelemesinde hipoeoik nodüllerde, izoeoik (p=0,001) ve hiperekoik (p=0,008) nodüllere göre; makrokalsifikasyon içeren nodüllerde kalsifikasyon izlenmeyenlere (p=0,005) göre ve tek nodüllerde multiple nodüllere göre (p=0,026) anlamlı düzeyde daha yüksek malignite oranı saptanmıştır.

Sonuç: Tiroid hastalıkları açısından endemik bir bölgede yapılan ultrasonografik görüntüleme ve ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçlarımız güncel ulusal ve uluslararası veriler ile uyumludur. Daha fazla hasta sayısı ile cerrahi sonuçları ve endemik olmayan bölgelerdeki ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları ile karşılaştırmalı yapılacak prospektif çalışmalar ile verilerimiz desteklenebilir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, ultrasonografi, İİAB

ABSTRACT

Aim: The incidence of thyroid cancers has been increasing in recent years and is more common in endemic thyroid diseases region. Thyroid ultrasonography and fine needle aspiration biopsy are the first diagnostic procedures. Accordingly, in this study, ultrasonography findings and fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules in the endemic region were evaluated.

Material and Method: Data of 70 patients who were followed up due to nodular goiter and who were given fine needle aspiration biopsy indication were evaluated retrospectively. Information of the maximum transverse size, anteroposterior size, nodule content, shape, nodule margin, halo presence, echogenicity, presence of calcification, presence of lymphadenopathy, localization and number from patients' ultrasonography's recorded and compared in terms of fine needle aspiration biopsy results.

Results: Fifty three of 70 fine needle aspiration biopsy diagnoses (75.7%) were benign and 10 of them were malign (14.3%). The results of 7 patients (10%) were non-diagnostic. When the relationship of nodule characteristics and malignancy is evaluated; there was a statistically significant difference according to echogenicity, calcification and nodule count, but no significant difference was observed to other variables. According to the ANOVA, a significantly higher malignancy rate was detected in nodules containing macrocalcification than those without calcification (p=0.005), hypoechoic nodules to isoechoic (p=0.001) and hyperechoic (p=0.008) nodules and in multiple nodules (p=0.026).

Conclusion: Our ultrasonography and fine needle aspiration biopsy results in an endemic thyroid diseases region are compatible with current national and international data. Our data can be supported by prospective studies to be compared with fine needle aspiration biopsy results in non-endemic regions and surgical results.

Keywords: Thyroid, ultrasonography, FNAB

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Özlem Demircioğlu, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail / E-posta: ozldemircioglu@yahoo.com

Received / Geliş: 29.05.2020 **Accepted / Kabul:** 13.06.2020



GİRİŞ

Tiroid kanserleri, tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan bir kanser türüdür. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) verilerine göre 1975 yılında tüm kanser vakalarının %2,8'i tiroid kanseri iken bu oran 2017'de %8,3'e ulaşmıştır (1). Ülkemizde de özellikle kadınlarda görülme sıklığı artmış ve Kanser Daire Başkanlığı'nın 2015 yılındaki son raporuna göre %21,7'lik oran ile kadınlarda en sık görülen ikinci kanser türü olmuştur (2). Genel popülasyonda da dünya genelinden bir miktar fazla olarak %9,3 oranında izlenmektedir (3).

Bu durumu değerlendirmek üzere 2016 yılında "Türkiye'de ve Dünyada Tiroid Kanserleri Raporu" yayınlanmış ve kadın cinsiyet, obezite, iyot eksikliği ve çocukluk çağında radyasyon maruziyeti tiroid kanseri ile ilişkisi gösterilen etiyolojik nedenler olarak sıralanmıştır (4). Raporunda pek çok uluslararası çalışmada; tiroid kanseri artsa da tiroid kanserinden ölümlerin artmaması ve artışın daha çok erken evre hastalık oranında olması nedeniyle; bu durumun görüntüleme tetkikleri ile patoloji saptama oranlarında artış ve kayıt başarısı nedeniyle olabileceğine değinilmiştir (5-7).

Etiyolojik faktörler göz önünde bulundurulduğuna ülkemizde tiroid hastalıkları açısından endemik kabul edilen bölgeler bulunmakta ve bu bölgelerde tiroid kanser sıklığının daha fazla olabileceği düşünülmektedir (8-10). Laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinden sonra günümüzde tiroid malignite ayırımında ilk yapılacak işlem ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'dir (11,12). Bu doğrultuda çalışmada tiroid patolojileri açısından endemik bölgelerden birindeki eğitim ve araştırma hastanesinde yapılan ultrasonografi (US) eşliğinde İİAB'leri ve nodüllerin US bulguları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde 2009-2011 yılları arasında nodüler guatr nedeni ile takip edilen ve İİAB endikasyonu konulan 70 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışma, üniversite /yerel insan araştırmaları etik kurulu tarafından onaylanmış ve insan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonra yapılan değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için hastanemiz 21.05.2020 tarih, 94 sayılı TUEK (Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu) onayı alınmıştır.

Tüm hastalara önceden US yapılmıştı ve nodülün maksimum transvers (TR) boyutu, anteroposterior (AP) boyutu, nodül içeriği, şekli, nodül sınırları, halo varlığı, ekojenitesi, kalsifikasyon varlığı, lenfadenopati (LAP) varlığı, lokalizasyon ve sayı bilgileri kaydedildi. Olguların İİAB'leri 21G uçlu 5 cc'lik enjektörler kullanılarak, US eşliğinde, deneyimli, tek radyoloji uzmanı tarafından

yapılmıştı. Elde edilen yayma preparatlar %95 etil alkol ile fikse edildikten sonra hematoksilen-eosin yöntemi ile boyanarak Bethesda 2007 kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

İstatistik

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics versiyon 17 programı kullanıldı. Ortalama değerler ve oranların belirlenmesinde descriptive analiz kullanıldı. Nodülün yapısal özellikleri ile malignite görülme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi ve grup içi değişkenlerin incelenmesinde One-Way ANOVA testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımızın 64'ü kadın (%91,4), 6'sı erkek (%8,6) ve yaş ortalamaları 47 (21-78) idi. Tiroid nodüllerinin boyutlarının değerlendirilmesinde maksimum TR uzunluk ortalaması 15,2 mm (6-30 mm), AP uzunluk ortalaması 10,7 mm (5-22 mm) olarak bulundu. Nodüllerin %60'ı predominant solid (42), %37,1 solid (26) ve %2,9 kistik (2) yapıdaydı. Sadece 4 nodülde nodül sınırları ayırt edilemezken kalan hastaların tamamında sınırlar düzgündü. 45 hastanın nodüllerinde halo bulunmuyordu. Buna karşın 24 hastada ince, 1 hastada ise kalın halo mevcuttu. Nodüllerin %2,9 (2)'u anekoik, %25,7 (18)'si hipokoik, %54,3 (38)'ü izokoik ve %17,1 (12)'i hiperekoikti. 43 nodülde kalsifikasyon saptanmazken, 18'inde mikrokalsifikasyon, 9'unda makrokalsifikasyon saptandı. Hastaların hiçbirinde patolojik LAP saptanmadı.

On dokuz (%27,1) hastada tek nodül saptanırken, 51 (%72,9) hastanın multipl nodülü bulunuyordu. Hastaların 36'sına sol lob yerleşimli, 34'üne ise sağ lob yerleşimli nodüllerden bx yapıldı. Biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde ise 53 hastaya benign (%75,7), 10 hastaya malign (%14,3) tiroid nodülü tanısı konuldu. 7 hastanın (%10) sonucu ise non-diagnostik olarak raporlandı.

Tiroid nodül özelliklerinin malignite ile ilişkisinin değerlendirildiğinde; ekojenite, kalsifikasyon ve nodül sayısına göre istatistiksel anlamlı fark saptanırken diğer değişkenlere göre anlamlı fark gözlenmedi. İstatistik verileri **Tablo'da** verilmiştir. ANOVA incelemesinde hipokoik nodüllerde, izokoik (p=0,001) ve hiperekoik (p=0,008) nodüllere göre; makrokalsifikasyon içeren nodüllerde kalsifikasyon izlenmeyenlere (p=0,005) göre ve tek nodüllerde multiple nodüllere göre (p=0,026) anlamlı düzeyde daha yüksek malignite oranı saptanmıştır.

Malignite ile nodül boyutları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benign nodüllerde ortalama TR çap 15,41 mm, AP çap 11,33 mm olarak bulunmuştur. Bu değerler malign nodüllerde sırası ile 16,6 mm ve 9,2 mm'dir. İstatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0,11 ve p=0,09).

Tablo. Tiroid nodül özelliklerinin malignite ile ilişkisi

	Nodül İçeriği	Nodül Sekli	Halo	Ekojenite	Kalsifikasyon	Tek-Multiple
Mann-Whitney U	241,500	231,500	228,000	112,000	173,000	171,000
Wilcoxon W	296,500	286,500	283,000	167,000	228,000	226,000
Z	-,526	-,899	-,863	-3,184	-2,009	-2,224
Asymp. Sig. (2-tailed)	,599	,369	,388	,001	,045	,026

TARTIŞMA

Çalışmada tiroid hastalıkları açısından endemik kabul edilen doğu karadeniz bölgesindeki en büyük bölge eğitim araştırma hastanelerinden birinde yapılmış US eşliğinde tiroid İİAB'leri sonuçları ve nodüllerin sonografik özellikleri incelenmiştir. Yapılan değerlendirmede malignite oranı %14,3 olarak bulunmuştur. Bu oran, beklendiği üzere, SEER 2017 verilerinde saptanan %8,3 ve Kanser Daire Başkanlığı'nın 2014 verilerindeki %9,3'lük oranlarına göre daha yüksektir (1,3). Literatürde endemik bölgelerde yapılan bazı çalışmalar ile de uyum göstermektedir (8-10,13). Fakat iyot eksikliğinin çok yoğun yaşandığı Hindistan'da %48 ve Güney Afrika'da %68 tiroid kanser oranları yayınlayan çalışmalar da bulunmaktadır (14,15). Bu nedenle bölgemizde tiroid kanserleri risk faktörlerini belirleyip bunları önleyici tedbirler olarak ve görüntüleme ve erken tanı oranlarımızı arttırarak, bazı datalarda saptanan yüksek malignite oranları ve hastalığın oluşturabileceği olası etkiler azaltılabilir.

Tiroid nodüllerinin sonografik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların genel olarak izoekoik, predominatsolid, non-kalsifiye ve periferik halo içermeyen nodülleri bulunmakta idi ve çoğunda multinodüller mevcuttu. Bu veriler, yayınlanmış ulusal ve uluslararası yayınlarla benzerdir ve endemik bölge olması nedeni ile tiroid nodül yapısında farklılık gözlenmemiştir (16-18). Malign tiroid nodüllerinin özelliklerine bakıldığında ise yine literatürle uyumlu biçimde, daha çok hipoeoik, tek, kalsifiye ve solid nodüllerin malignite oranlarının artmış olduğu izlendi (19-21).

Nodül boyutları ile malignite saptanması açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Hatta ortalama AP çap, malign tümörlerde bir miktar kısadır. Bu farkın saptanmaması tanı imkanlarındaki gelişme ile ilişkilidir (16,22). Herhangi bir şüpheli tiroid hastalığında ilk uygulanan görüntüleme yöntemi US'dir ve sonografik olarak şüpheli nodüllere ilk basamak uygulanacak tanı yöntemi US eşliğinde İİAB'dir (11,12). Bu nedenle maligniteler artık çok erken aşamada tanınmakta ve gerekli girişimler yapılmaktadır.

Bununla birlikte, giderek artan İİAB oranları ve bu tetkikin spesifite ve sensitivitesinin azalması, artan tetkik ve tedavi maliyetleri ve tiroid kanserlerinin yıllar içinde artan tanı oranlarına rağmen mortalite oranlarının çok

değişmemesi nedenlerinden dolayı günümüzde sağlıklı erişkinlerde tiroid kanserine yönelik tarama yapılmaması önerisi gündemdedir (23-25). Fakat çoğu çalışmada, özellikle endemik bölgelerde taramaların yapılmasıyla birlikte İİAB'lerinin tanı etkinliğini arttırmak amacı ile daha doğru ve dikkatli endikasyon koyulması gerektiği belirtilmektedir (16,22). Bu doğrultuda, tiroid İİAB konusunda deneyimli bir radyolog tarafından US takip ve bx işlemlerinin yapılmış olması ve bölge eğitim ve araştırma hastanesi olması nedeni ile birçok çevre endemik bölgelerden hasta başvurusu olması çalışmanın güçlü taraflarıdır. Öte yandan retrospektif bir çalışma olması, sonuçların cerrahi sonuçları ile karşılaştırılmaması ve düşük hasta sayısı çalışmanın eksik yönlerini oluşturmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak; tiroid hastalıkları açısından endemik bir bölgede yapılan US eşliğinde İİAB'lerinin değerlendirilmesi sonucunda güncel ulusal ve uluslararası veriler ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Daha fazla hasta sayısı ile cerrahi sonuçları ve endemik olmayan bölgelerdeki İİAB sonuçları ile karşılaştırmalı yapılacak prospektif çalışmalar ile verilerimiz desteklenebilir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma için hastanemiz 21.05.2020 tarih, 94 sayılı TUEK (Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu) onayı alınmıştır.

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2017. Bethesda, MD; National Cancer Institute 2013; 21: 12.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri 2015, Ankara, 2015.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri 2015, Ankara, 2014.
4. Kanser Dairesi Başkanlığı. Tiroid Kanserleri, Dünyada ve Türkiye'de Tiroid Kanserleri. Rapor No:5, Ankara, 2016.
5. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
6. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer*. 2015;136:2187-95.
7. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317:1338-48.
8. Lv C, Yang Y, Jiang L, et al. Association between chronic exposure to different water iodine and thyroid cancer: a retrospective study from 1995 to 2014. *Sci Total Environ* 2017;609:35-741.
9. Der EM. Follicular thyroid carcinoma in a country of endemic iodine deficiency (1994-2013). *J Thyroid Res* 2018;25;2018:6516035.
10. Mathai AM, Preetha K, Valsala Devi S, Viclioph S, Pradeep R, Shaick A. Analysis of malignant thyroid neoplasms with a striking rise of papillary microcarcinoma in an endemic goiter region. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;71:121-30. doi: 10.1007/s12070-017-1156-8.
11. Burch HB, Burman KD, Reed HL, Buckner L, Raber T, Ownbey JL. Fine needle aspiration of thyroid nodules determinants of insufficiency rate and malignancy yield at thyroidectomy. *Acta Cytol* 1996;40:1176-83.
12. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Society of radiologists in ultrasound: management of thyroid nodules detected at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
13. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity" *Am J Med* 1992;93:363-9.
14. Parikh HK, Rao RS, Shrikhande SS, Havaldar R, Deshmane VH, Parikh DM. Prognosticators of survival in differentiated thyroid carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;53:6-10,
15. Mulaudzi TV, Ramdial PK, MadibaTE, Callaghan RA. Thyroid carcinoma at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. *East Afr Med J* 2001;78:242-5.
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
17. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean society of thyroid radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17:370-95.
18. Yüksekaya ZR, Çelikyay F, Bağcı P, Coşkunoglu EZ. Benign ve Malign Tiroid Nodüllerinde Ultrasonografi Bulguları. *F.Ü.Sağ.Bil. Tıp Derg.* 2011;25:77-82.
19. Salmasioğlu A, Erbil Y, Dural C, et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg* 2008;32:1948-54.
20. Kim EK, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:687-91.
21. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology and associazione medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules 2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:622-39.
22. Lii YK, Park KH, Song YD, et al. Changes in the diagnostic efficiency of thyroid fine-needle aspiration biopsy during the era of increased thyroid cancer screening in Korea. *Cancer Res Treat* 2019;51:1430-6.
23. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, Morrison CC. Screening for thyroid cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2017;317:1888-903.
24. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2017;317:1882-7.
25. Salmasioğlu A, Bulakçı M. Tiroid kanserlerinde tarama, tanı, izlem. *Trd Sem* 2018;6:483-95.

Salgın iletişimde sosyal medyanın kullanımı

The use of social media in outbreak communication

Yiğit Şenol¹, Kadriye Avcı¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Şenol Y, Avcı K. Salgın iletişimde sosyal medyanın kullanımı. J Health Sci Med 2020; 3(3): 340-348.

ÖZ

Günümüzde salgınlar hem ortaya çıkan yeni etkenler hem de tüm dünyaya yayılabilmeleri nedeniyle halk sağlığı acilleri içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Salgınlar insanların bilgi ihtiyacının arttığı dönemlerdir. Burada risk iletişimi devreye girmektedir. Salgın sırasında verilen bilgiler ile insanların kendileri ve çevresinde bulunanlar için bilinçli karar vermeleri sağlanır. İnsanlar tarafından alınan bilinçli kararlar salgının sınırlandırılmasında anahtar rol oynar. Yirmi birinci yüzyılın başından itibaren meydana gelen teknolojik gelişmeler risk iletişimde değişiklikler olmasına yol açmıştır. İnternetin, mobil telefonların ve sosyal medyanın kullanımının yaygınlaşması, risk iletişimde yeni iletişim teknolojilerinin kullanılmasını sağlamıştır. Yirmi birinci yüzyılın başından bu yana meydana gelen SARS, influenza (H1N1), zika ve ebola salgınlarında bu değişim gözlenebilmektedir. Bu makalede salgınlar sırasında risk iletişiminin sosyal medya ve internet aracılığı ile ulusal ve uluslararası kurumlar tarafından nasıl sağlandığı literatür gözden geçirilerek incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İletişim, risk, salgınlar, sosyal medya

ABSTRACT

Nowadays, outbreaks have an important place in public health emergencies both with emerging novel infectious agents and spreading around the world. Outbreaks in the times when people's need for information increased. This is where risk communication comes into play. With the information provided during the epidemic, people are made to make informed decisions for themselves and those around them. Informed decisions made by people play a key role in limiting the outbreak. Technological developments since the beginning of the 21st century have led to changes in risk communication. The widespread use of the Internet, mobile phones and social media has enabled the use of new communication technologies in risk communication. Since the beginning of the 21st century, this change can be observed in SARS, influenza (H1N1), zika and ebola outbreaks. This article examines how the risk communication during outbreaks is provided by national and international institutions through social media and the internet, using the literature.

Keywords: Communication, risk, outbreaks, social media

GİRİŞ

Günümüzde salgınlar, hem yeni ortaya çıkan etkenler hem de geniş toplumlara yayılabilme özellikleri nedeniyle halk sağlığı acilleri içinde önemli bir yer tutmaya devam etmektedir. Salgınlarda hangi riskler ile karşı karşıya olunduğu ve hangi önlemlerin alınabileceği konusunda ciddi bir bilgi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu noktada risk iletişimi devreye girmektedir. Risk iletişimi hem risk öncesinde hem risk sırasında hem de risk sonrasında önemli rol almaktadır. İnternetin ve sosyal medyanın yaygın şekilde kullanılması risk iletişimde köklü değişikliklere yol açmıştır. Bu derlemede, salgınlar sırasında risk iletişiminin sosyal medya ve internet

aracılığı ile ulusal ve uluslararası kurumlar tarafından nasıl sağlandığı literatür bilgilerinden yararlanılarak incelenmiştir.

HALK SAĞLIĞI ACİLLERİ VE SALGINLAR

Halk sağlığı acilleri; “biyoterizm, epidemi, pandemi, yeni ve ölümcül bulaşıcı enfeksiyon ajanlarının veya biyolojik toksinlerin neden olduğu hastalık veya sağlığı tehdit eden durumunun oluşması veya yakın tehdidi” dir (1). Salgınlar önemli halk sağlığı acillerindedir. Salgın bir hastalığa ait beklenenden fazla vaka olması şeklinde

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Yiğit Şenol, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, B Blok, Afyonkarahisar, Türkiye

E-mail / E-posta: dryigitsenol@hotmail.com

Received / Geliş: 22.04.2020 **Accepted / Kabul:** 19.05.2020



tanımlanabilir (2). Salgının anlaşılabilmesi endemi, epidemik ve pandemi terimlerinin anlaşılabilmesi ile mümkündür. Endemi belirli bir bölgede sürekli şekilde bir hastalığın veya enfeksiyon hastalığının bulunmasıdır. Epidemik ise bir bölge veya toplulukta beklenenden daha fazla sayıda hastalığın görülmesini ifade eder. Pandemi ise bir hastalığın uluslararası sınırları aşarak çok büyük sayıda insanı etkilemesidir (3). Bu tanımlardan epidemik ve pandemi durumları salgın ifade eder.

Bulaşıcı hastalıklar 90'lı yılların başından itibaren artma eğilimi göstermiş ve halk sağlığının yeniden dikkatini çekmeye başlamıştır. Önceleri aşı, antibiyotik kullanımı ve sanitasyon ile bulaşıcı hastalıkların kontrol altına alındığı düşünülüyordu, fakat; ortaya çıkan salgınlar ile bulaşıcı hastalıkların hala büyük bir tehdit olarak devam ettiği görülmüştür (4).

Bulaşıcı hastalıkların ve salgınların yeniden önem kazanmasında pek çok faktör etkili olmuştur. Bunlar; dünya nüfustaki artış ve nüfus hareketlilikleri, alt yapı şartlarında yetersizlik, şehirlerde büyük nüfusların yaşaması, gıda hazırlıkları ve kıtalar arası dağıtımı, insanların hastalık vektörlerine ve rezervuarları ile teması, ekolojik değişiklikler nedeniyle hayvan rezervuarların ve vektörlerin kompozisyonundaki değişiklikler olarak sayılabilir (5).

İnfluenza pandemileri, ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu (SARS), zika ve ebola salgınları ve yakın zamanda ortaya çıkan Covid-19 pandemisi risk iletişiminin önemini ortaya koyan son yılların önemli salgınlarıdır (6,7,8).

RİSK İLETİŞİMİ VE HALK SAĞLIĞI ACİLLERİNDE RİSK İLETİŞİMİ

Risk bir olayın meydana gelme olasılığıdır (3). Risk iletişimi ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından; "uzmanlar, topluluk liderleri, yetkililer ve risk altındaki insanlar arasındaki gerçek zamanlı bilgi, öneri ve görüş alışverişi olup acil durum müdahalesinin ayrılmaz bir parçası" olarak tanımlanmıştır (7). Uluslararası Sağlık Tüzüğü'nde risk iletişiminin çok aşamalı ve çok yönlü bir süreç olmakla birlikte paydaşlara riskleri tanımlama, tehlikeleri belirleme, güvenlik açıklarını değerlendirme ve toplumun direncini artırma konusunda yardım etmeyi amaçladığı belirtilmektedir (9). Risk iletişimi, halkın tehlikeleri ve riskleri bilme hakkına dayanır (10). Herhangi bir risk durumunda (pandemik, epidemik, insani krizler veya doğal afetler...) etkili risk iletişimi ile risk altındaki kişilerin verilen bilgiler ile koruyucu davranışları anlamalarını ve benimsemelerini; kendileri ve yakınları için bilgilendirilerek kararlar almalarını sağlamak amaçlanır (10,11). Halk sağlığı acil durumları için risk iletişimi ise "Bilinçli karar vermeyi, olumlu

davranış değişimini ve güvenin korunmasını teşvik etmek için ciddi bir halk sağlığı aciline hazırlıklı olma, müdahale etme ve geri kazanma aşamalarında gerekli olan iletişim kapasitesidir" şeklinde tanımlanmıştır (9).

Risk iletişimi daha önceleri kriz iletişiminden farklı bir kavram olarak ele alınmasına rağmen, 2000'lerin başından itibaren risk ve kriz iletişimini harmanlayan yaklaşımlar Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yürütülmüştür. Bu yaklaşımda sadece kriz anında değil kriz anından çok önce sağlığı geliştiren davranışlar kazandırılarak insanların krizlere hazırlıklı olması sağlanmaya çalışılmıştır (10). Risk iletişimi, iletişim kanalları yoluyla riskler hakkında uyarma çabasıdır. Kriz iletişimi ise kriz veya felaketten sonra hasar durumunu onarma ihtiyacı ile ilişkilidir (12). Sosyal medya çağının ilk salgını olan 2009 influenza salgını bu düşünceyi, yani kriz ve risk iletişiminin birlikteliğinin önemini ortaya koymuştur. 2009 salgınında ilk başta bulaşın azaltılmasına yönelik öneri ve tedavi yollarının iletilmesi şeklinde bir iletişim uygulanmasına rağmen, salgın ilerledikçe sağlığa geliştirmeye yönelik öksürme ve aksırma esnasında alınacak önlemler, el hijyeni ve aşı ile bağışıklama gibi davranış değişikliği gerektiren konuların iletilmesinin önemi görülmüştür. Sadece kriz iletişiminin yeterli olmadığı ve risklere yönelik uzun vadeli sağlık iletişiminin önemi fark edilmiştir (13). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) örgütünün halk sağlığı acil durumları için risk iletişimi tanımından da anlaşılacağı gibi risk iletişimi kriz ve risk iletişiminin birleşimi olarak değerlendirilmeye uygun olacaktır.

Risk iletişimi ile bir çok hedefe ulaşmak için imkan bulunabilir. Risk iletişiminin; farkındalığı artırmada, koruyucu davranışları geliştirmede, tehlike ve riskler hakkında bilgi birikimi oluşturmada, risk ve yönetim önlemlerinin kabulünü sağlanmasında, risk ve tehlike halinde nasıl davranılacağına aktarılmasında, yaklaşmakta olan ya da meydana gelen durumlar hakkında uyardırma etkili olmaktadır. Risk durumları için güvenin, işbirliği ortamı oluşturulmasının, risk altında olanların güvenini tazeleyerek öfke ve kaygıyı azaltmanın, karşılıklı anlayış ve diyalogu mümkün kılmanın, aktörleri karar alma sürecine dahil etmenin önemli bir yere sahip olduğu belirtilmektedir (13).

Günümüzde afetlerde büyük topluluklar etkilenmekte ve etkileri kolaylıkla yayılmaktadır. Bu nedenle risk iletişimine büyük önem verilmektedir. Bu afetlerden meydana gelen değişimin oluşmasında; yüksek riskli alanlarda nüfus yoğunluğunun artması (deprem, sel, heyelan bölgelerine yerleşmesi, yerleşim alanlarını yakınında bulunan hava alanı, nükleer santraller), artan teknolojik riskler, yaşlanan nüfus, artan enfeksiyon hastalıkları ve antibiyotik direnci, uluslararası ulaşımın kolaylaşması ve artan terörizm gibi faktörler de etkilidir (14).

SALGINDA İYİ BİR RİSK İLETİŞİMİ NASIL OLMALIDIR?

DSÖ, salgında iyi bir risk iletişimini beş ilke üzerine kurmuştur. Bunlar güven, şeffaflık, erken ilan, dinleme ve planlamadır (15).

Güven

Güven iletişim yönergesinin ilkeleri için anahtar rol oynamaktadır. Kazanılması en zor ve kaybı en kolay olan güvendir. Güven ancak uzun süre insanlara karşı açık ve dürüst bilgi vermekle kazanılır iken; herhangi bir şey gizlendiğinde kolayca kaybedilebilmektedir. Güven, bilgi kaynağını kullanmada önemli yer tutmaktadır. Bu neden her türlü halk sağlığı iletişiminde ilk amaç güven sağlamak olmalıdır (16). Risk mesajların güvenilirliği insanların inanmasını ve etki oluşturmasını sağlamada önemlidir. Kaynağa aşinalık ve inanç; kaynağın algılanan yeterliliği, deneyimi, uzmanlığı, dürüstlüğü, tutarlılığı ve alternatifsiz olması güven oluşturmada etkili etmenlerdendir (17). Verilen mesajın, mesajı alanların ihtiyaçlarına cevap vermesi; değerlerine, geçmişine, kültürüne ve deneyimlerine uygun olması güvenilirliğinin artmasını sağlayacaktır. Aynı zaman da risk mesajlarının açık, basit, akla ve duygulara hitap etmesi de önemlidir (10).

Şeffaflık

Halk sağlığı acil durumlarında iletişim açık ve şeffaf olmayı gerektirir. Halk tehdit altında bulunduğu tedavi seçenekleri sınırlı ve müdahale etmek için örgütlenmek zaman almaktadır. Bu noktada şeffaf risk iletişimi önemli görev üstlenir (18). Salgın sırasında elde edilen bilgiler doğrultusunda ilk bilgi verilmeli, yeni bilgiler geldikçe tekrar bilgilendirme yapılmalıdır. Şeffaflık aynı zamanda güven oluşturma üzerine de etkilidir. Şeffaflık olmadığı zaman yanlış bilgi ve söylentinin yayılma olasılığı artmaktadır (15).

Erken İlan

Risk altında olanlar olabildiğince erken şekilde iletişime dahil edilmelidir. Çünkü erken iletişim etkilenenleri uyarıp, kişisel önlemleri sağladığı için riskin sınırlandırılmasında çok önemlidir. Erken bilgi söylenti ve yanlış bilgileri de önleyecektir. Geç ilan bilginin dış kaynaklar tarafından yayılmasına neden olabilir (15). Çoğu kişi risk hakkında bilgi sahibi olmayı bekleyecek ve hak olarak görecektir. Bu nedenle zamanında yapılmayan risk iletişimine yönelik düşmanlık besleyecek ve risk iletişimi zorlaşacaktır (19). Risk öğrenildiği anda erken iletişime geçilmesi ile mesajın hem görünürlüğü hem de kabulü sağlanabilir (20).

Dinleme

Risk sırasında risk altında olanları dinlemek risk iletişimini ayrılmaz bir parçasıdır. Dinlemek insanların ihtiyaçlarının ne olduğunu, anladıklarını, algıladıklarını

ve mevcut inançlarını anlamayı sağlayarak iletişim faaliyetinin insanlara uygun şekilde şekillenmesini sağlar. Risk altında olanlara uygun iletişim yapılması kabulü kolaylaştırıp, insanların uygun karar almalarını ve davranış değişikliğini gerçekleştirmesini sağlar. Aynı zamanda dinleme süreci yanlış anlamaları ve dedikoduları öğrenerek düzeltme fırsatı sunar (15).

Planlama

Bir halk sağlığı acil durumunda planlama olmadığında iletişim sağlık otoriteleri için çok büyük sorundur (15,21). Planlama müdahaleye katılacak kurumlar arası koordinasyon, personel arasında görev dağılımı, kullanılacak mesajların seçimi, iletişim kanallarının belirlenmesi gibi pek çok konuyu kapsar (22). Acil durumda bu işleri koordine etmek planlama olmadığı durumda çok kolay değildir. Bu çalışmalar yapılmadığında aksaklık yaşanabilir. İletişimde yapılan yanlışlıklar güvenin kaybına ve risk altındaki kişilerin başka kaynaklardan sunulan bilgilere yönelmelerine yol açabilir (21). Halk sağlığı otoriteleri de çeşitli acil durumlara yönelik planlar hazırlayarak bu durumlara hazırlıklı olunmalıdır.

Sosyal Medya ve Risk İletişimi

Risk iletişiminin genel amacı halka riskler veya güncel olaylar hakkında bilgi vermek, davranışları sağlıklı ve güvenli olacak şekilde değiştirmektir (23). Medyanın acil durumun her aşamasında öncesinde, sırasında ve sonrasında önemli rolü vardır. Bir felaket durumunda insanlar felaketle ilişkili neler olduğu, ne yapabileceği veya nereye gidebileceği konularında bilgi almak için medya kuruluşlarına yönelir (24). Geleneksel olarak bunun için iletişim araçlarından faydalanılır. Radyo, televizyon ve yazılı medya uzak mesafelere ve geniş kitlelere ulaşabilmeleri nedeniyle uzun zamandır bu amaçlar için kullanılmaktadır (23).

İnsanlar geleneksel medyanın alternatifi olan yollara yöneldiği için geleneksel yollar artık yetersiz kalmaktadır (25). Yeni dönem de iletişimcilerin dijital çağ olarak isimlendirdiği, teknolojideki hızlı gelişmelerin olduğu, iletişimin hızlandığı ve 7/24 insanların medya içeriğine erişebilir olduğu dönem iletişim şeklinde değişikliklere yol açmaktadır (24). Ayrıca bu değişikliğin ortaya çıkmasında uzman ve yetkililere olan güvendedeki azalma; halk sağlığı bilgisi arama durumunun internete ve sosyal medyaya kayması; medyanın çalışma şeklinin 24 saat gazeteciliğe dönmesi, vatandaş gazeteciliğinin ve sosyal medyanın yaygınlaşması da etkili olmuştur (13).

İnsanlar krizler ile ilk bilgiyi geleneksel medya yolu ile almakta, ancak bu bilgi genellikle güvenilmez algılanmaktadır, fakat geleneksel medyadan alınan bilgi haberdar olma konusunda kritik öneme sahiptir (25). Bu durum haber medyasının zaman içinde değişmeyen

gündem oluşturma etkisinden kaynaklanmaktadır (24). İlk haberi aldıktan sonra daha çok güvendikleri çevirim içi bilgi kaynaklarına yönelmekte ve kesin mesajlar yerine derinlemesine bilgi almaya çalışmaktadır (25,26). Sağlık kuruluşlarının web sitelerinde güncel bilgilere ulaşamazlar ise alternatif kaynaklara yönelip doğru ve kesin olmayan bilgiler edinilebilmekte ve böyle bilgiler de yarar sağlamaktan daha çok zarar verici olabilmektedir (27).

2009 influenza (H1N1) salgınında resmi kurumlardaki sessizliğin yanlış bilgilendirilmelere neden olduğu gösterilmiştir (26). 2009 influenza H1N1 salgını sonrasında çıkarılan dersler sonrasında DSÖ gibi kuruluşlar salgın iletişiminde sosyal medyanın önemini anlamış ve sosyal medyadan faydalanmaya başlamışlardır (28). DSÖ tarafından yayınlanan Pandemi Grip Risk Yönetimi DSÖ Geçici Rehberi'nde mesajların sosyal medyadan yayılması ve insanların sosyal medyadan aldıkları mesajlara nasıl tepki verdiklerinin değerlendirilmesi önerilmiştir (29). DSÖ, 2017 yılında yayınlanan Pandemi Grip Risk Yönetimi Rehberi'nde, sosyal medyada halk sağlığı mesajlarını koordine etmek ve yaymakta DSÖ'nün rolü olduğu ve panik ortamında sosyal medyadan faydalanılması gerektiği belirtilmiştir (30).

DSÖ sosyal medyanın "acil durum sırasında halkın ilgisini çekmek; bire bir iletişim kolaylaştırmak; durumsal farkındalığı oluşturmak; söylentileri, halkın tepkilerini ve kaygılarını izlemek ve bunlara yanıt vermek; yerel düzeyde yanıtı kolaylaştırmak" için kullanılabileceğini belirtmiştir (7).

DSÖ'nün belirttiği gibi sosyal medya sadece bilgi yaymada değil aynı zamanda geri bildirim toplamada çok etkili bir araç olarak kullanılabilir. Paylaşımı okuyanların tepkileri, yorumları ve paylaşımları anlık olarak görülüp değerlendirilebilir. Bu da ihtiyaçlarının anlaşılıp daha hızlı cevap oluşturulmasını sağlar (19,31).

YİRMİ BİRİNCİ YÜZYILIN BAŞLICA SALGINLARI VE SOSYAL MEDYA

21. yüzyılın başından itibaren meydana gelen salgınlar halk sağlığı risk iletişimi üzerine çarpıcı değişiklikler meydana gelmesini sağlamıştır.

SARS 2003

21. yüzyılın küreselleşmiş toplumunun ilk salgını olan SARS uluslararası bulaşıcı hastalık kontrolü üzerine büyük etkiler oluşturmuştur. SARS yeni tanımlanan bir hastalık olması, o dönemde kullanılan Uluslararası Sağlık Tüzüğü kapsamında olmaması nedeniyle bildirim yapılan hastalıklardan değildi (32). Çin salgın hakkında doğru bilgileri uluslararası kuruluşlarla ve kendi vatandaşları

paylaşmadığı, yoğun şekilde sansür uyguladığı ve bilgi paylaşanları cezalandırdığı görülmüştür (33,34). Çin halkı da ülke içinde SMS üzerinden bilgi paylaşımı ile salgın hakkında bilgi sahibi oldukları ve sansürün internet ve mobil telefon kullanımını engelleyemediği görülmüştür (33-35). Çinde SARS salgını sırasında doğru bilgi eksiliği ve spekülasyon söylentiler sosyal panik ortamının oluşmasını sağlamıştır (36). SARS salgınının Hongkong'a yayılması ile internet salgın hakkında bilgi kaynağı olmaya başlamış; böylelikle insanlar Hongkong üzerinden yayın yapan site ve haber kanalları ile hastalık hakkında daha çok bilgiye ulaşabilmişlerdir (35). Salgının dünya tarafından öğrenilmesi bir Çin vatandaşının yazılı medya paylaşımı ile olmuştur (33).

SARS salgını iletişim teknolojilerindeki değişimi ve salgın sırasında oluşturduğu etkiyi göstermesi açısından benzersiz bir fırsat sunmuştur (35). Sansürün yeni iletişim teknolojilerine etkisinin sınırlı olduğunu göstermesi ve yeni iletişim teknolojilerinin insanlar arasında bilgiyi yayma gücünü ortaya koyması yönünden çok değerli dersler vermiştir. Aynı zamanda uluslararası salgın yönetiminde de değişikliklere neden olmuştur. SARS salgınından alınan dersler Uluslararası Sağlık Tüzüğü'nün yeniden düzenlenmesini ve iletişim için yeni kılavuz geliştirilmesini sağlamıştır (16).

Pandemik İnfluenza A (H1N1) 2009

21. yüzyılın ilk influenza pandemisi olan Pandemi İnfluenza (H1N1) 2009 Şubat – Mart aylarında Meksika'da başlamıştır. Şubat'ta başlayan salgın aşama aşama tüm dünyaya yayılmış ve 11 Haziran 2009 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü salgını pandemi düzeyine yükseltmiştir. Birinci dalga olarak kabul edilen Ağustos 2009'a kadar tüm dünyadan 200 bin vaka ve 18 bin laboratuvar onaylı ölüm bildirilmiştir. Gerçek ölüm sayısının bunun çok daha üstünde olduğu 100-400 bin arasında olduğu belirtilmektedir (37).

2009 Pandemi İnfluenza A salgını yeni teknolojilerin ve sosyal medyanın kullanıldığı ilk salgındır. Daha önceleri geleneksel medya kullanılarak yapılan halk sağlığı risk iletişiminde sosyal medya da geleneksel medya araçları ile birlikte kullanmaya başlanmıştır (38).

Birleşik Devletlerdeki Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bölümü (HHSP) bilgilendirme amaçlı "flu.gov" adresini ile internet ortamında halkı bilgilendirmeye çalışmıştır. Aynı zamanda HHSP ve CDC pek çok sosyal medya kanalından (Twitter, Facebook, Youtube, v.b.) bilgilendirici paylaşımlarda bulunmuştur. HHSP ve CDC'nin sitelerinde grip hakkında bilgiler, gripin ülkelerindeki ve dünyadaki yayılımdan son durum, gripten korunmada ipuçları, grip ile ilgili politikalar ve ilkeler, bilimsel çalışmalar ve grip ile ilişkili kampanyalar hakkında bilgileri içerdikleri görülmüştür (39).

Sosyal medyada H1N1 salgısında CDC ve DSÖ'nün paylaşımlarda bulunduğu kriz hakkında bilgi verdiği, hastalığın belirtileri bulaş ve korunma yolları, salgın hazırlıkları (aşı gibi) ile ilgili bilgiler paylaştığı görülmüştür (38). Bu dönemde CDC'nin takipçi sayısı binlerden 1,5 milyona çıkan sayısal bir artış göstermiştir (40). Bu durum da insanların bilgi arama davranışlarında sosyal medyanın ne kadar önemli yer tuttuğunu göstermesi bakımından dikkate değerdir. Aynı zamanda CDC'nin takipçi sayılarında bu sert artış sosyal medyanın büyük topluluklara ulaşma etkisini göstermektedir.

Ebola (2013- 2016, 2018-devam ediyor)

İlk kez 1976 yılında Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde Ebola Nehri kıyısında tespit edilmiştir. Ebolanın meydana getirdiği en büyük salgın 2013-2016 yılları arasında görülmüştür. İlk vaka Aralık 2013 tarihinde Gine'den bildirildikten sonra Gine ve komşu ülkeleri olan Liberya ve Sierra Leone yayılım göstermiştir. DSÖ 8 Ağustos 2014 tarihinde (Public Health Emergency of International Concern) Uluslararası Endişe Oluşturan Halk Sağlığı Acil Durumu olarak ilan etmiştir. Daha sonra kısıtlı sayıda da olsa Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, İtalya, İspanya, Mali, Nijerya ve Senegal'e yayılım göstermiştir. DSÖ'nün Uluslararası Endişe Oluşturan Halk Sağlığı Acil Durumu kaldırdığı 11 Aralık 2016 tarihine kadar 28.616 Ebola bulaşmış hasta ve 11310 ölüm bildirilmiştir (41). 2018 yılında salgın Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde yeniden başlamış ve 17 Temmuz 2019 tarihinde Uluslararası Endişe Oluşturan Halk Sağlığı Acil Durumu olarak ilan edilmiştir (42). Eylül 2019 tarihine yayınlanan durum raporunda 3129 kişinin ebola virüsü ile hastalanmış ve 2096 kişinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (43).

Başlangıçta Ebola salgını sosyal medyada yer almaz iken, 2014 yılında Amerika'da Ebola ortaya çıkan vakalarına ilişkin haberlerin görülmesi insanların risk algılarını etkileyerek korkuyu artırmıştır. Ebola konusunda arama davranışına yönelmelerine ve sosyal medya üzerinde paylaşımda bulunmaları sonucuna neden olmuştur (26,44-46).

Medyanı kullandığı çerçeveler gördüklerimizi yorumlamamızda oldukça etkilidir. Medya bize haber vermekle kalmaz aynı zamanda haberi nasıl yorumlamamız gerektiği konusunda da yön gösterir (24). Kilgo ve arkadaşlarının (2019) Amerika'da Ebola salgını sırasında yaptıkları araştırmada bu durum görülmektedir. Farklı haber kaynakları (24 saat habercilik ile gazeteciliği karşılaştıran) salgın anında panik ve belirsizlik üzerine farklı etkiler oluşturduğunu bildirmiştir (47). Bu durumda haber verilmiş şeklinin panik ve belirsizlik üzerine etkisini göstermede güzel bir örnektir. Salgın durumunda haberler paniği yatıştırmaya ve belirsizliği azaltmaya yönelik olmalı ve paniği artıracak görüntü ve haberlerden uzak

durulmalıdır. Aynı zamanda yapılan haberler insanların sağlık bilgisi arama davranışlarını ve paylaşımlarını etkilemiştir. Ebola salgını ile ilgili haberi alanlar ebola konusunda sağlık bilgisi araştırmışlar bu durum da Google aramalarına yansımıştır (46). Bu durum medyanın gündem oluşturma etkisini ve haberi alanların daha ayrıntılı bilgi arayışını yöneldeğini gösterdiği söylenebilir.

Ebola salgını sırasında CDC Twitter'ı risk iletişimi için kullanmıştır. Salgının başlangıcında CDC güveni oluşturmaya yönelik mesajlar göndererek kendini Ebola konusunda küresel bir otorite olarak konumlandırmıştır. Sahada çalışan personeline vurgu yaparak salgına hazır olduğunu ve üstesinden gelebileceğini göstermiştir. Salgın durumunda bile CDC prosedürlerinin yeterli olduğunu, hastalanan kişileri izole edip tedavilerinin sağlanabileceğini anlatan tweetler kullanmıştır. Salgın bölgesi olan Batı Afrika ile Amerika arasındaki mesafe vurgulanarak Amerikan halkı için riskin çok düşük olduğunu anlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, Ebola konusunda bilgi veren tweetleri paylaşarak takipçilerini hastalık hakkında da bilgilendirmiştir. Söylentilerle mücadele edebilmek için CDC sohbet (chat) etkinlikleri ile uzmanları ile bir araya getirmiştir. Takipçilerin sorularına uzmanlar tarafından cevap verilme ortamı oluşturarak söylentilerin birinci elden cevaplanmasını ve bilgi verilmesini sağlanmıştır (48). CDC'nin yapmış olduğu sosyal medya kullanımı tek yönlü olması, riski küçümsemek gibi pek çok yönden eleştirilse de bir devlet kurumunun salgın sırasında sosyal medya kullanımına örnek olması nedeniyle kıymetli olduğu değerlendirilmektedir.

Yerel sağlık kuruluşları da Amerika'da salgın sırasında sosyal medyadan faydalanmıştır. Bu dönemde paylaşımların büyük bölümü Ebola'yı konu edinmiş ve çoğunlukla da Ebola hakkında bilgi içeren paylaşımlar yapılmıştır. Yerel sağlık kurumlarının paylaşım sayılarını spesifik sağlık olaylarının (ilk vaka sağlık personeline ebola tespiti, Ebola hastasının ölümü vb.) artırdığı görülmüştür (49). Yerel sağlık kurumları tarafından sosyal medyanın kullanılması yerel nabız daha iyi tutabilen kurumların kendi bölge halkını ihtiyaçlarını tespit ederek bunlara yönelik cevap oluşturmasını ve yerel müdahalenin sağlanması yönünden önemli olduğu değerlendirilmektedir.

Sosyal medyada bilgi hızlı yayılmakta ve yanlış bilgiler bu ortamda doğru bilgiden daha fazla bulunabilmekte ve daha popüler olabilmektedir (50). Afrika'da yapılan bir çalışma Ebola konusunda ilk bilginin alındığı kaynağı sosyal medya olduğunu göstermiştir (51). Bu nedenle insanlar sosyal medya ortamında bilgi aradıklarında yanlış bilgi ile karşılaşma olasılıkları çok yüksektir. Ebola salgını sırasında halkın sosyal medya mesajları incelendiğinde

çoğunlukla yanlış bilgileri içerdiği belirtilmektedir. Devlet kurumları tarafından az sayıda düzeltmeye yönelik paylaşımda bulunduğu ve büyük kısmının cevapsız bırakıldığı görülmüştür (52). Youtube'da Ebola ile ilgili yapılan bir analizde vidoların yaklaşık 3 de 1'nin yanıltıcı bilgi içerdiği, kişiler tarafından eklenen videoların daha yüksek olasılıkla yanıltıcı bilgi içerdiği belirtilmiştir (53). Youtube ile ilgili yapılan çalışmalarda DSÖ gibi kuruluşların videoların yeterince yer almadığı ve büyük kitleler tarafından kullanılan bir ortamın için strateji geliştirilmesinin gerekliliği belirtilmiştir (53,54).

Zika 2016

Arbovirüs ailesinden Zika virüsün meydana getirdiği bir hastalıktır. İlk kez 1947 yılında Uganda'da tesadüfen tespit edilmiştir. Genellikle asemptomatik ve hafif seyirli bir hastalıktır. Nadiren nörolojik komplikasyonlar gösterebilmekle birlikte Guillain-Barré Sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Brezilya'da mikrosefalili bebek doğumlarında meydana gelen 20 katlık artış küresel endişe yaratmıştır (55). Dünya Sağlık Örgütü Şubat 2016'da küresel acil durum olarak ilan etmiştir. Herhangi tedavisi olmaması korunmayı ön plana çıkarmıştır. Korunmada ancak risk altında olanlar ile risk iletişimi ile mümkün olacağı düşünülmektedir.

Risk iletişiminin sosyal medyada nasıl sağlandığına bakılacak olursa, 2016'nın ilk çeyreğinde CDC halkı sosyal medya yolu ile bilgilendirilmiştir. Zika vakalarında artış gösterilmeden önce erken uyarıda bulunulmuş ve Zika konusuna dikkat çekmiştir (56). CDC Şubat ayı içerisinde Twitter'da canlı sohbet etkinliği ile de Zika virüs hakkında endişelere cevap vererek sosyal medya imkanlarından faydalanmıştır (57). Bu durum, bir devlet kurumunun halkın sorularına anında cevap oluşturması ve halkın bilgi ihtiyacını birinci elden karşılaması açısından önemli olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda bu etkinlikler halkın düşünceleri ve ihtiyaçları hakkında bilgi edinilmesini sağlaması yönünden de kıymetli olduğu değerlendirilmektedir.

Ancak, 2016'nın ikinci ve üçüncü yarısında vaka sayılarında artışa rağmen Zika ile ilgili tweet sayılarında azalma görülmüştür. Retweetler ve cevaplar değerlendirildiğinde özellikle Brezilya olimpiyatları sırasında (5-21 Ağustos 2016) artış olduğu bildirilmiştir. Bu artış Brezilya olimpiyatları sırasında vaka artışı ile yeniden oluşan farkındalık ile ilişkilendirilmiştir (56).

Zika virüs ile ilgili Facebook paylaşımları değerlendiren bir çalışmada faydalı bilgiler içeren paylaşımlar içine de en popüler olanın DSÖ'nün canlı basın açıklaması olduğu görülmüş, fakat; hatalı bilgi içeren paylaşımlara göre çok düşük düzeyde görüntülenip ve paylaşıldığı; en çok görüntülenip paylaşılan içeriğin dezenformasyonla ilişkili bir paylaşım olduğu görülmüştür (58).

Sosyal medya yanlış bilgilendirme, dezenformasyon ve söylentileri içerebilir (59). Yanlış bilgi; istemeden yayılan sahte veya yanlış bilgidir. Dezenformasyonda; yanlış bilgi kasıtlı olarak yayılır (60). Yanlış bilgilendirme ve dezenformasyon sağlık müdahaleleri için risk oluşturmaktadır. Dezenformasyon ve yanlış bilgi hızlı ve net şekilde kanıtlarla düzeltildiğinde etkisi önlenir. Ama dezenformasyon ve yanlış bilginin tespiti zordur. Bunların tespitinde algoritmalar kullanılarak tespit edilip müdahale edilebilir (61). **Resim 1**'de Zika virüsün genetiği değiştirilmiş sivrisinekler ile yayıldığını belirten dezenformasyon ve kanıtlar ile düzeltme müdahalesi örneği sunulmuştur.



Resim 1. Dezenformasyon ve dezenformasyonu yönelik müdahale örneği (61)

Zika virüs salgını ile bilgi verme ve korkutma arasında dengenin çok iyi sağlanamadığı, Zika için harcanan gayretin diğer hastalıklara gösterilmediği konusunda eleştiriler olmuştur (62). Aynı zamanda küçük ve belirsiz meselelere daha fazla dikkat çekildiğinde ortaya karışıklık çıkabilmektedir (63). Bu dengenin çok iyi korunması gerektiği görülmektedir.

COVID-19 Pandemisi

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli ve zarflı RNA virüsleridir. Covid-19 koronavirüs ailesinde bulunmaktadır. İlk olarak Aralık 2019'un sonunda Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan Şehrinde etyolojisi belirlenemeyen pnömoni vakaları olarak tespit edilmiştir. 7 Ocak 2020'de yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak tanımlanmıştır. Çin'de başlayan salgın tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020'de ülkemizde ilk vaka tespit edilmiştir (64).

İlk vakanın tespitinden itibaren dünyada olduğu gibi ülkemizde de sosyal uzaklaşma, iş dünyasında kısıtlamalar, seyahat ve sokağa çıkma kısıtlamaları ve toplumsal yapıda değişiklikler, internette ve sosyal medyada artan bir bilgi trafiğine yol açmaktadır.

Bu pandemi döneminde hem resmi sağlık kurumları ve hem de bireysel olarak konuyla ilgili çok fazla paylaşım yapılmaya devam etmektedir. Özellikle resmi sağlık kurumlarının sosyal medya hesapları yoğun ilgi görmektedir. Ülkemizde günlük olarak Covid-19 vaka sayıları Sağlık Bakanı Fahrettin Koca'nın hesabından açıklanmakta ve 11.05.2020 tarihi itibarıyla 5,3 milyon takipçiye ulaşmıştır (65). Sağlık Bakanlığı'nın sosyal medyadan salgın sürecinde aktif olarak faydalandığı söylenebilir. Dünyadaki örneklere bakacak olursak, CDC nin twitter sayfasında hastalıkla ve korunma yollarıyla ilgili bilgiler ve hastalığa ait veriler paylaşılmaktadır (66).

DSÖ ise twitter hesabından hastalık ve durum hakkında bilgilendirmeler yapmakta, ayrıca WhatsApp aracılığıyla Arapça, İngilizce, Fransızca, Hintçe, İtalyanca, İspanyolca ve Portekizce dillerinde özel bir mesajlaşma hizmeti başlatmıştır. Bu kullanımı kolay mesajlaşma servisi 2 milyar insana ulaşma potansiyeline sahiptir. Bu hizmetle, hastalığın semptomları ve korunma yolları hakkında en son haberler ve bilgiler, ayrıca en son durum raporlarını ve sayılarını gerçek zamanlı olarak sağlanmaktadır (67).

İlerleyen dönemlerde, bu konu ile çalışmaların ortaya çıkması ile birlikte bu pandemide sosyal medyanın ne düzeyde kullanıldığı ve ne kadar etkili olduğu hakkında daha çok fikir sahibi olabileceğimiz söylenebilir.

SONUÇ

Sosyal medyanın kullanım yaygınlığı ile birlikte risk iletişimi alanında kullanımı da giderek artmıştır. SARS salgınının mobil telefonların kullanım ile başlayan süreç zamanla daha yaygın olarak sosyal medyaya kaymış ve yeni oluşturulan salgın rehberlerinde sosyal medya iletişimine yer verilmesi üzerine önerilerin eklenmesi izlemiştir. Bu durum uluslararası kuruluşların bu değişimi görüp ayak uydurmaya çalıştığının bir göstergesidir.

Sosyal medyanın risk iletişiminde kullanım yaygınlığı artarak devam ederken, aynı zamanda bazı olası sorunları da beraberinde getirmektedir. Yanlış bilginin yayılması en önemli sorundur ve bunun önüne geçilmesi şimdilik zor gözükmektedir. Buna rağmen, sosyal medyanın toplumun bilgilendirilmesi, bilginin yayılması, alınacak önlemler ve koruyucu davranışlar geliştirilmesinin hızlı ve etkili bir yolu olarak risk iletişiminde de giderek kritik bir öneme sahip olacağı görülmektedir.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Humanitarian Health Action: Definitions: emergencies. <https://www.who.int/hac/about/definitions/en/>. Accessed December 12, 2019.
2. Akın L. Salgın incelenmesi ve kontrolü. In: Güler Ç, Akın L, eds. Halk Sağlığı Temel Bilgiler 3. 3. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 2015: 1441-54.
3. Last JM. A Dictionary of Epidemiology. 4th editio. New Yor: OXFORD UNIVERSITY PRESS; 2001.
4. Holmes BJ. Communicating about emerging infectious disease: The importance of research. *Health Risk Soc* 2008; 10: 349-60.
5. Racaniello VR. Emerging infectious diseases. *J Clin Invest* 2004; 113: 796-8.
6. Veil S, Reynolds B, Sellnow TL, Seeger MW. CERC as a Theoretical Framework for Research and Practice. *Health Promot Pract* 2008; 9(4_suppl): 26S-34S.
7. World Health Organization. Communicating risk in public health emergencies: A WHO guideline for emergency risk communication (ERC) policy and practice. *World Heal Organ*. 2017.
8. Abrams EM, Greenhawt M. Risk Communication During COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 1791-4. Doi: doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.012
9. WHO. Checklist and Indicators for Monitoring Progress in the Development of IHR Core Capacities in States Parties. Geneva, Switzerland: WHO; 2013. <https://www.who.int/ihr/checklist/en/>.
10. REYNOLDS B, W. SEEGER M. Crisis and Emergency Risk Communication as an Integrative Model. *J Health Commun* 2005;10: 43-55.
11. World Health Organization. Risk communication: Frequently asked questions. <https://www.who.int/risk-communication/faq/en/>. Accessed October 31, 2019.
12. Seeger MW. Best Practices in Crisis Communication: An Expert Panel Process. *J Appl Commun Res* 2006; 34: 232-44.
13. Abraham T. Lessons from the pandemic: the need for new tools for risk and outbreak communication. *Emerg Health Threats J* 2011; 4: 7160.
14. Framework IHRCCM. checklist and indicators for monitoring progress in the development of IHR core capacities in States Parties. *World Heal Organ* http://www.who.int/ihr/IHR_Monitoring_Framework_Checklist_and_Indicators.pdf. 2013.
15. WHO. World Health Organization Outbreak Communication Planning Guide.; 2008.

16. Härtl G. Novel coronavirus: the challenge of communicating about a virus which one knows little about. *East Mediterr J* 2013;19(Suppl 1): 26-30.
17. Rubin GJ, Chowdhury AK, Amlôt R. How to Communicate with the Public About Chemical, Biological, Radiological, or Nuclear Terrorism: A Systematic Review of the Literature. *Biosecurity Bioterrorism Biodefense Strateg Pract Sci* 2012;10: 383-95.
18. O'Malley P, Rainford J, Thompson A. Transparency during public health emergencies: from rhetoric to reality. *Bull World Health Organ* 2009;87: 614-8.
19. Lundgren RE, McMakin AH. *Risk Communication: A Handbook for Communicating Environmental, Safety, and Health Risks*. Sixth Edit. (Lundgren RE, McMakin AH, eds.). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2018.
20. Abraham T. Risk and outbreak communication: lessons from alternative paradigms. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 604-7.
21. Casman EA, Fischhoff B. Risk Communication Planning for the Aftermath of a Plague Bioattack. *Risk Anal* 2008; 28: 1327-42.
22. Williams DE, Olaniran BA. Expanding the crisis planning function: Introducing elements of risk communication to crisis communication practice. *Public Relat Rev* 1998; 24: 387-400.
23. Latonero M, Shklovski I. Emergency Management, Twitter, and Social Media Evangelism. *Int J Inf Syst Cris Response Manag* 2011; 3: 1-16.
24. Monahan B, Ettinger M. News Media and Disasters: Navigating Old Challenges and New Opportunities in the Digital Age. In: Rodríguez H, Donner W, Trainor JE, eds. *Handbook of Disaster Research*. second edi. Cham, Switzerland: Springer; 2018: 479-96.
25. Henrich N, Holmes B. Communicating During a Pandemic. *Health Promot Pract* 2011; 12: 610-9.
26. Gesser-Edelsburg A, Shir-Raz Y, Walter N, et al. The Public Sphere in Emerging Infectious Disease Communication: Recipient or Active and Vocal Partner? *Disaster Med Public Health Prep* 2015; 9: 447-58.
27. Henrich NJ. Increasing pandemic vaccination rates with effective communication. *Hum Vaccin* 2011; 7: 663-6.
28. Mixed uptake of social media among public health specialists. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 784-5.
29. World Health Organization. *Pandemic Influenza Risk Management WHO Interim Guidance*. WHO. 2013.
30. WHO. *Pandemic Influenza Risk Management WHO Guidance*. 2017.
31. Lazard AJ, Scheinfeld E, Bernhardt JM, Wilcox GB, Suran M. Detecting themes of public concern: A text mining analysis of the Centers for Disease Control and Prevention's Ebola live Twitter chat. *Am J Infect Control* 2015; 43: 1109-11.
32. Fidler DP. Germs, governance, and global public health in the wake of SARS. *J Clin Invest* 2004; 113: 799-804.
33. Gordon J. The Mobile Phone and the Public Sphere. *Converg Int J Res into New Media Technol* 2007; 13: 307-19.
34. Ma R. Media, Crisis, and SARS: An Introduction. *Asian J Commun* 2005; 15: 241-6.
35. Tai Z, Sun T. Media dependencies in a changing media environment: the case of the 2003 SARS epidemic in China. *New Media Soc* 2007; 9: 987-1009.
36. Wei J, Zhao D, Yang F, Du S, Marinova D. Timing crisis information release via television. *Disasters* 2010; 34: 1013-30.
37. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı*. Ankara, 2019.
38. Government Organizations Responded to the 2009 Flu Pandemic. *J Public Relations Res* 2012; 24: 69-85.
39. Ding H, Zhang J. Social Media and Participatory Risk Communication during the H1N1 Flu Epidemic: A Comparative Study of the United States and China. *China Media Res* 2010; 6: 80-91.
40. Murphy T. How the CDC uses social media to inform Americans about Ebola outbreak. *Www. Humanosphere.Org*. <http://www.humanosphere.org/global-health/2014/09/cdc-uses-social-media-inform-americans-ebola-outbreak/>. Published 2014. Accessed September 27, 2019.
41. Centers for Disease Control and Prevention. 2014-2016 Ebola Outbreak in West Africa. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/index.html?> Accessed September 25, 2019.
42. Zarocostas J. Ebola outbreak declared a PHEIC, world waits for next steps. *Lancet* 2019; 394: 287-8.
43. World Health Organization Regional Office for Africa. *Ebola Virus Disease Democratic Republic of The Congo External Situation Report 59*; 2019. file:///C:/Users/yigit/Downloads/SITREP_EVD_DRC_20190915-eng.pdf.
44. Househ M. Communicating Ebola through social media and electronic news media outlets: A cross-sectional study. *Health Informatics J* 2016; 22: 470-8.
45. Fung IC-H, Tse ZTH, Cheung C-N, Miu AS, Fu K-W. Ebola and the social media. *Lancet* 2014; 384: 2207.
46. Towers S, Afzal S, Bernal G, et al. Mass Media and the Contagion of Fear: The Case of Ebola in America. *Ouzounis CA, ed. PLoS One* 2015; 10: e0129179.
47. Kilgo DK, Yoo J, Johnson TJ. Spreading Ebola Panic: Newspaper and Social Media Coverage of the 2014 Ebola Health Crisis. *Health Commun* 2019; 34: 811-7.
48. Dalrymple KE, Young R, Tully M. "Facts, Not Fear." *Sci Commun* 2016;38: 442-67.
49. Wong R, Harris JK, Staub M, Bernhardt JM. Local Health Departments Tweeting About Ebola. *J Public Heal Manag Pract* 2017; 23: e16-e24.
50. Wang Y, McKee M, Torbica A, Stuckler D. Systematic Literature Review on the Spread of Health-related Misinformation on Social Media. *Soc Sci Med* 2019; 240: 112552.
51. Adebimpe WO, Adeyemi DH, Faremi A, Ojo JO, Efuntoye AE. The relevance of the social networking media in Ebola virus disease prevention and control in Southwestern Nigeria. *Pan Afr Med J* 2015; 22 Suppl 1: 7.
52. Oyeyemi SO, Gabarron E, Wynn R. Ebola, Twitter, and misinformation: a dangerous combination? *BMJ* 2014; 349: g6178-g6178.
53. Pathak R, Poudel D, Karmacharya P, et al. Youtube as a source of information on Ebola virus disease. *N Am J Med Sci* 2015; 7: 306.
54. Basch CH, Basch CE, Ruggles K V, Hammond R. Coverage of the Ebola Virus Disease Epidemic on YouTube. *Disaster Med Public Health Prep* 2015; 9: 531-5.
55. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med* 2016; 374: 601-4.
56. Chen S, Xu Q, Buchenberger J, et al. Dynamics of Health Agency Response and Public Engagement in Public Health Emergency: A Case Study of CDC Tweeting Patterns During the 2016 Zika Epidemic. *JMIR Public Heal Surveill* 2018; 4: e10827.

57. Glowacki EM, Lazard AJ, Wilcox GB, Mackert M, Bernhardt JM. Identifying the public's concerns and the Centers for Disease Control and Prevention's reactions during a health crisis: An analysis of a Zika live Twitter chat. *Am J Infect Control* 2016; 44: 1709-11.
58. Sharma M, Yadav K, Yadav N, Ferdinand KC. Zika virus pandemic—analysis of Facebook as a social media health information platform. *Am J Infect Control* 2017; 45: 301-2.
59. Nazer TH, Liu H, Xue G. Information Filtering in Social Media During Disasters. <https://www.mei.edu/publications/information-filtering-social-media-during-disasters>. Published 2016. Accessed November 15, 2019.
60. Wu L, Morstatter F, Hu X, Liu H. Mining Misinformation in Social Media. In: Thai MT, Wu W, Xiong H, eds. *Big Data in Complex and Social Networks*. Chapman & Hall/CRC; 2006: 1-35.
61. Bode L, Vraga EK. See Something, Say Something: Correction of Global Health Misinformation on Social Media. *Health Commun* 2018; 33: 1131-40.
62. Baker DE. Zika Virus and the Media. *Hosp Pharm* 2016; 51: 275-6.
63. Ioannidis JPA. Neglecting Major Health Problems and Broadcasting Minor, Uncertain Issues in Lifestyle Science. *JAMA*. October 2019; 1. doi:10.1001/jama.2019.17576
64. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ Bilim Kurulu Çalışması. Ankara;2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file.
65. Koca F. @drfahrettinkoca. <https://twitter.com/drfahrettinkoca>. Accessed May 11, 2021.
66. CDC. @CDCgov. <https://twitter.com/cdcgov>. Accessed May 13, 2020.
67. WHO. WHO Health Alert brings COVID-19 facts to billions via WhatsApp. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-health-alert-brings-covid-19-facts-to-billions-via-whatsapp>. Published 2020. Accessed May 13, 2020.

Mondor's disease of breast, a rare case report

Memenin Mondor hastalığı, nadir bir olgu sunumu

✉ Ayşegül Altunkeser, ✉ Fatih Ateş

University of Health Sciences, Konya Training and Research Hospital, Radiology Department, Konya, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Altunkeser A, Ateş F. Mondor's disease of breast, a rare case report. J Health Sci Med 2020; 3(3): 349-351.

ABSTRACT

Mondor's disease, sclerosing thrombophlebitis of superficial veins of the anterior chest wall. It was first described by Henri Mondor in 1939. Antibiotics, steroids, anticoagulants were used in the treatment, but no significant benefit was found. Symptomatic measures are sufficient for treatment. Mondor's disease is a self-limiting benign disease. Recovery is seen between 3 weeks and 6 months. Careful research should be done in these cases as there may be occult cancers in other regions. In this case, we aimed to discuss breast disease which is a rare phenomenon with the ultrasound images of Mondor's disease to indicate the importance of ultrasound in diagnosis and follow-up.

Keywords: Mondor's disease, tromboflebitis, ultrasonography

ÖZ

Mondor hastalığı ön göğüs duvarı ve meme yüzeysel venlerinin sklerozan tromboflebitidir. İlk kez 1939 yılında Henri Mondor tarafından tanımlanmıştır. Tedavisinde antibiyotikler, steroidler antikoagülanlar kullanılmıştır fakat belirgin faydası gösterilememiştir. Tedavisi semptomatiktir. Mondor hastalığı kendisini sınırlandıran benign bir hastalıktır. İyileşme 3 hafta ve 6 ay arasında gerçekleşir. Bu vakalarda memenin diğer bölgelerine ve eşlik edebilecek kanser ihtimaline karşı dikkatli bir araştırma yapılmalıdır. Bu vakada nadir bir meme hastalığı olan Mondor hastalığının tanısı ve takibinde ultrasonun önemini, hastanın ultrason bulguları ile tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Mondor hastalığı, tromboflebit, ultrasonografi

INTRODUCTION

Mondor's disease of the breast is a benign condition characterized by superficial thrombophlebitis of the mammary region. Anatomically, the affected veins include the lateral thoracic, thoracoepigastric and superior epigastric. Mondor's disease of the breast may present clinically as a palpable cord or a mass usually associated with pain. Mammographic evaluation is therefore, indicated in patients with suspected Mondor's disease primarily for the evaluation of a palpable finding in breast (1,2). In this case, we aimed to discuss breast disease which is a rare phenomenon with the ultrasound images of Mondor's disease before treatment and after

treatment to indicate the importance of ultrasound in diagnosis and follow-up.

CASE

A 45-year old female patient was admitted to the clinic with a complaint of pain in her right breast for about 1 week and a palpable mass for two days. Mammography and breast ultrasonography (US) were performed to the patient who had no history of breast cancer, had regular menses and had no discharge from the nipple. In mammography, both breasts were of type C pattern and skin thickening of the upper quadrant of the right breast and a few macrocalcification of the left breast were

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Fatih Ateş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Konya, Türkiye

E-mail / E-posta: fatih_ates81@hotmail.com

Received / Geliş: 04.12.2019 **Accepted / Kabul:** 31.01.2020



observed (**Figure 1**). Skin thickening of the upper inner quadrant of the right breast and edema in the parenchyma were detected in breast US. Rosary bead shaped dilated veins showing superficial localization were observed in the upper outer and upper inner quadrants of the right breast. There was edema in the perivascular area and echogenic areas were observed in the vascular structure (**Figure 2a**). The patient was advised to undergo a post-treatment check with a preliminary diagnosis of Mondor's disease. WBC, CRP and sedimentation were found in normal values in blood examination. Patient was treated twice a day with antibiotic containing 875 mg amoxicillin and 125 mg clavulanic acid for 14 days. Antiinflammatory and analgesic drug were also given for treatment. The patient came for a follow-up two weeks later and an ultrasound scan was performed again.



Figure 1. In the mammographic examination, both breasts were in the C pattern and a few macro calcifications were observed in the left breast. Skin thickening of the upper quadrant was observed in right breast.

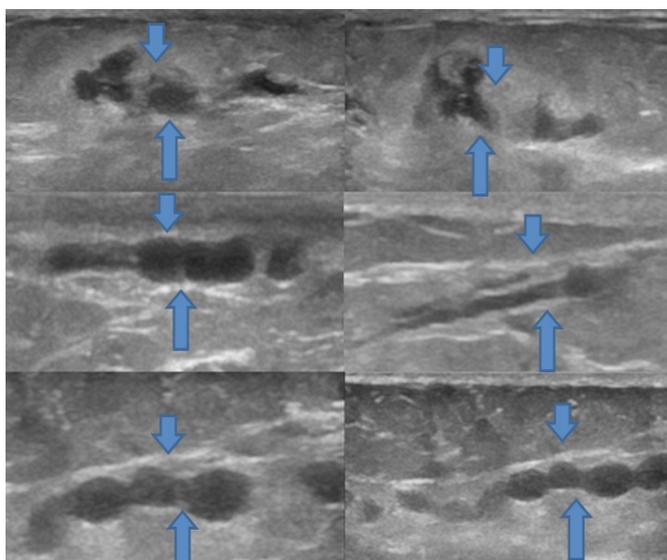


Figure 2a. Rosary bead shaped dilated veins showing superficial localization were observed in the upper outer and upper inner quadrants of the right breast. There was edema in the perivascular area and echogenic areas were observed in the vascular structure compatible with thrombophlebitis.

Dilated veins which were previously located in the upper outer and upper inner quadrant of the right breast and superficially located were significantly regressed and responded to the treatment (**Figure 2b**).

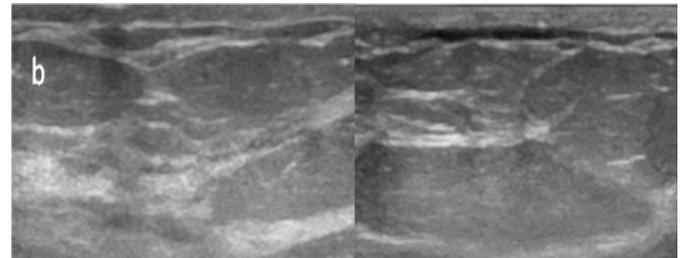


Figure 2b. Dilated veins which were previously located in the upper outer and upper inner quadrant of the right breast and superficially located were significantly regressed and responded to the treatment.

DISCUSSION

Mondor's disease is a benign disease characterized by thrombophlebitis of the superficial veins of the breast and chest wall (1). The etiology is not fully elucidated. 50-60% of the diagnosed patients are idiopathic and 40-50% of the etiology can be detected. The factors that can be identified are local trauma, previous breast surgery, breast biopsy, breast cancer, breast large and drooping, crushing upper extremity exercise, narrow clothing, intravenous drug dependence (3,4). Lymphangitis, radiation exposure and shaving have also been reported in studies in the etiology (2,5). Excisional biopsy, especially in breast biopsies, is more risky in Mondor's disease. There are several studies in the literature that reported the rate of Mondor's disease as 1% after excisional breast biopsy (6). In Mondor's disease, lateral thoracic vein, thoracoepigastric vein and superior epigastric vein vein are involved (7). The disease is most commonly seen in the thoracoepigastric vein (3).

Mondor's breast disease can be clinically seen as a palpable cord or as a pain-associated mass. For this reason, mammographic evaluation is indicated for the evaluation of a palpable finding in patients with suspected Mondor's disease. In mammography, the presence of dilated tubular density that may result in biopsy is potentially confused with a dilated canal. Miller et al. (8) reported a case in which a patient had both Mondor's disease and a metastatic lymph node; at mammography, the thrombosed vessel was mistaken for a dilated duct. Although the lesion appears as a superficial, localized, tubular density on mammography, mammography may not always be diagnostic (9). There was no abnormal finding except the increase in focal skin thickness in our patient's mammography and the mammographic examination was not diagnostic.

Following mammography at US, the thrombosed vein appears as a superficially placed, long, tubular, anechoic

structure, and has a rosary beaded appearance that does not show any flow in color or spectral Doppler studies. Our patient's sonography enabled us to identify the entire course of the thrombosed vessel, which may not be visible in a mammographically dense breast.

Mondor's disease is a benign disease with conservative and symptomatic treatment. Radiological and clinical improvement was achieved within 2 weeks following symptomatic treatment applied to our patient. In the last edition, the American College of Radiology in its breast imaging reporting and data systems for breast ultrasound classified Mondor's disease under special cases ie cases with unique diagnosis (10).

CONCLUSION

US is the appropriate imaging modality which should be preferred in the diagnosis and follow-up of Mondor's disease.

ETHICAL DECLARATIONS

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Mondor H. Tronculite sous -cutanee subaigue de la paroi thoracique antero-laterale. Mem Acad Chir 1939; 65: 1271-8.
2. Carla M, Robert L, DeWitty. Mondor's disease. J Nati Med Asso 1996; 96: 359-63.
3. Whitaker-Worth DL, Carlone V, Susser WS, Phelan N, Grant - Kels JM. Dermatologic diseases of the breast and nipple. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 733-51.
4. Fischl RA, Kahn S, Simon BE. Mondor's disease. Plast Reconstr Surg 1975; 56: 319-22.
5. Koca B, Cinar H, Senol S, et al. Mondor's disease of breast: a rare case report. Medical J Bakırköy 2014; 37-9.
6. Hou MF, Huang CJ, Huang YS, et al. Mondor's disease in the breast. Kaohsiung J Med Sci 1999; 15: 632-9.
7. Pugh CM, DeWitty RL, Mondor's disease. J Natl Med Assoc 1996; 96: 359-63.
8. Miller DR, Cesario TC, Slater LM. Mondor's disease associated with metastatic axillary nodes. Cancer 1985; 56: 903-4.
9. Manesh K, Shety Alfred B, Watson. Mondor's disease of the breast: sonographic and mammographic findings. AJR 2000; 177: 893-6.
10. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data systems(BI-RADS), 5th ed. Reston: American College of Radiology; 2013.

Nadir bir olgu: Jackhammer özofagus

A rare case: Jackhammer esophagus

İ Müjgan Gürler¹, İ Murat Pehlivan¹, İ Güray Can², İ Meral Akdoğan Kayhan²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Gürler M, Pehlivan M, Can G, Akdoğan Kayhan M. Nadir bir olgu: Jackhammer özofagus. J Health Sci Med 2020; 3(3): 352-354.

ÖZ

Jackhammer özofagus, özofagus manometri incelemelerinin ortalama %4'ünde saptanan peristaltik hiperkontraktıl motilite bozukluğudur. Tanısı çoğunlukla disfaji, bazen göğüs ağrısı veya gastroözofageal reflü şikayetleri ile başvuran hastalarda konur. Disfaji semptomu, alt özofageal sfinkterdeki güçlü kasılmalar, özofageal çıkış darlığı ve yüksek distal kontraktıl integral ile ilişkilidir. Jackhammer özofagus tedavisi ile ilgili net bir konsensüs bulunmamaktadır. Asid maruziyetinin azaltılması semptom ve motor bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir. Ağırıklık semptomlar göğüs ağrısı ve disfaji için ise nöromodülatörler ile düz kas gevşeticileri verilebilir. Ağır refrakter olgularda özofageal Botulinum toksini enjeksiyonu ve POEM gibi endoskopik yöntemlerin yanında Heller myotomi gibi cerrahi seçenekler de düşünülebilir. Vakamızda Botulinum enjeksiyonu ve kalsiyum kanal blokleri ile klinik yanıt elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Jackhammer özofagus, özofagus manometrisi, disfaji, botulinum toksini

ABSTRACT

Jackhammer esophagus is a peristaltic hypercontractile motility disorder detected on average of 4% of esophageal manometry examinations. The diagnosis is mostly performed in patients presenting with dysphagia, sometimes chest pain or gastroesophageal reflux. The symptom of dysphagia is associated with strong contractions in the lower esophageal sphincter, esophageal outlet stenosis, and high distal contractile integral. There is no clear consensus regarding Jackhammer esophageal therapy. Reducing acid exposure has been shown to reduce symptoms and motor impairment. If the main symptoms are chest pain and dysphagia, neuromodulators and smooth muscle relaxants can be given. In severe refractory cases, besides endoscopic methods such as esophageal Botulinum toxin injection and POEM, surgical options such as Heller myotomy can be considered. In our case, clinical response was obtained with Botulinum injection and calcium channel blocker.

Keywords: Jackhammer esophagus, esophageal manometry, dysphagia, botulinum toxin

GİRİŞ

Jackhammer özofagus (JHÖ), özofagus manometri incelemelerinin ortalama %4'ünde saptanan peristaltik hiperkontraktıl motilite bozukluğudur (1). Tanısı çoğunlukla disfaji, bazen göğüs ağrısı veya gastroözofageal reflü şikayetleri ile başvuran hastalarda konur. Disfaji semptomu, alt özofageal sfinkterdeki güçlü kasılmalar, özofageal çıkış darlığı ve yüksek distal kontraktıl integral (DCI) ile ilişkilidir. JHÖ tanısı için, yüksek çözünürlüklü özofageal manometrik incelemede, normal integrated relaksasyon basıncı (IRP), yüksek amplitüt, yüksek hızlı kontraksiyon dalgaları ile birlikte en az iki dalgada DCI'nın 8000 mmHg/cm/su'nun üzerinde olması

gerekmektedir (2). Tedavisi ile ilgili net bir konsensüs bulunmamakla birlikte medikal, endoskopik ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Nadir görülen bir vaka olarak, Botulinum enjeksiyonu ve kalsiyum kanal blokleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilen JHÖ'lü bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU

Bilinen KOAH, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitusu bulunan 69 yaşında kadın hasta yutma güçlüğü şikayeti ile gastroenteroloji polikliniğine başvurdu. Öyküsünde 3 ay önce başlayan ağırlı yutma güçlüğü mevcuttu. Disfaji semptomu nedeniyle istenen kontrastlı özofagografide

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Güray Can, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gököy Kampüsü, 14280, Bolu, Türkiye

E-mail / E-posta: dr_guraycan@yahoo.com

Received / Geliş: 13.02.2020 **Accepted / Kabul:** 31.03.2020



özofagus konturları, peristaltizmi ve pasajı doğal olarak saptandı. Özofagus sağ lateralinde ise dolun fazlalığı izlendi. Özofagus kardiy geçişi normal izlenmiş olup faringosel ön tanısıyla endoskopik inceleme önerildi (Figür 1).



Figür 1. Özofagografi

Yapılan üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopik incelemesinde özofagus lümeni dilate olarak saptandı, özofagus lümeninde gıda artıkları izlendi. Anamnezinde özellikle sıvı gıdalara karşı yutma güçlüğü şikayeti belirtmesi üzerine hastada ön planda özofagus motilite bozukluğu olabileceği düşünülerek özofagus manometri tetkiki istendi. Yapılan özofagus manometri incelemesinde Chicago kriterlerine göre hastada Jackhammer özofagus ön tanısı konuldu (Tablo 1) (2).

Hastada, Jackhammer özofagus ön tanısıyla kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazem 30 mg 2x1/gün ile medikal tedavisi başlandı. Hastanın tolere edebildiği maksimum doza çıkılmasına rağmen özellikle sıvı gıdalara karşı olan yutma güçlüğünde herhangi bir düzelme saptanmadı. Medikal tedaviye yanıt vermemesi üzerine üst GİS endoskopik inceleme işlemi tekrarlandı. Tedavi amacıyla

gastroözofageal bileşkenin 1 cm. proksimalinde dört kadrana 25 milyon ünite Botulinum toksin enjeksiyonu yapıldı. İşlem sonrası kontrol PA akciğer grafisinde özofagus perforasyonu izlenmedi (Figür 2). Hastanın medikal tedavisine diltiazem 30 mg 2x1/gün şeklinde devam edildi. Bir ay sonraki kontrolünde hastanın yutma güçlüğünde belirgin düzelme saptandı.



Figür 2. Botulinum toksin enjeksiyonu sonrası PA Akciğer grafisi

TARTIŞMA

Özofagusun primer motor hastalıkları, darlık ya da kardiyaya tümörü gibi nedenlerle ilişkili olmayan, nörolojik, kas ya da diğer sistemik hastalıkların yol açmadığı motilite bozukluklarıdır. Bu nedenle, peristaltik fonksiyonu değerlendirmek için radyografik ve manometrik yöntemler kullanılmaktadır. Organik hastalıkların dışlanması için endoskopik görüntüleme de genellikle gereklidir. Jackhammer özofagus üçüncü basamağa gelen hastaların yaklaşık %4'ünde saptan ve disfaji, göğüs ağrısı ve gastroözofageal reflü ile prezente olan nadir bir özofageal hiperkontraktile bozukluğudur.

Tablo 1. Özofageal kontraktilete bozukluklarını tanımlamada kullanılan Chicago v.3 (2015) kriterleri

1. Özofagogastrik bileşke bozuklukları (IRP>15 mmHg, yüksek)	
-Akalazy Tip-I	Peristaltizmin %100 olmaması
-Akalazy Tip-II	Dalgaların ≥ 20 'da panözofageal pressürizasyon
-Akalazy Tip-III	Kontraksiyonları çoğu spastik
-Özofagog çıkış obstrüksiyonu	Peristalsis intakt
2. Major motilite bozuklukları (IRP<15 mmHg, normal)	
-Distal özofageal spasm	Kontraksiyonların ≥ 20 prematüre: DL<4,5, DCI ≥ 450 mmHg/cm/s
-Jackhammer özofagus	En az 2 dalgada DCI ≥ 8000 mmHg/cm/s
-Aperistaltizm	Dalgaların %100'ü olmaması
3. Minor motilite bozuklukları (IRP<15 mmHg, normal)	
-İneffektif motilite	Dalgaların ≥ 50 'nın inefektif olması
-Fragmant peristaltizm	Dalgaların %50'si efektif ama fragmente

Disfaji ile gelen Jackhammer özofagus tedavisi ile ilgili net bir konsensus bulunmamaktadır. Öncelikli olarak farmakolojik tedaviler verilir. Bunlar içinde proton pompa inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar ve fosfodiesteraz inhibitörleri bulunmaktadır. Asid maruziyetinin azaltılması semptom ve motor bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir (3). Ağırlıklı semptomlar göğüs ağrısı ve disfaji ise nöromodülatörler ile düz kas gevşeticileri verilebilir. Medikal tedaviye cevap vermeyen olgularda Botulinum toksini enjeksiyonu, balon dilatasyon ve POEM gibi endoskopik yöntemler denenmektedir. Ağır refrakter olgularda Heller myotomi gibi cerrahi seçenekler de düşünülebilir (4). Marjoux ve ark. (5)'nin yaptığı çalışmada Botulinum toksini ile 2 aylık takipte başarı oranının %71 olduğu gösterilmiştir. Otuz yedi hasta ile yapılan meta-analiz göstermiştir ki hastaların %69'u POEM ile başarı sağlanmıştır (6).

5. Marjoux S, Brochard C, Roman S, et al. Botulinum toxin injection for hypercontractile or spastic esophageal motility disorders: may high-resolution manometry help to select cases? *Dis Esophagus* 2015; 28: 735-41.
6. Khan MA, Kumbhari V, Ngamruengphong S, et al. Is POEM the answer for management of spastic esophageal disorders? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 35-44.

SONUÇ

Vakamızda Botulinum toksini enjeksiyonu ve kalsiyum kanal blokeri ile klinik yanıt elde edilmiştir. Bu nedenle daha agresif tedavilere geçmeden bu hastalarda konservatif tedavilerin denenmesinde fayda olduğunu düşünüyoruz.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hastadan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Jia Y, Arenas J, Hejazi RA, Elhanafi S, Saadi M, McCallum RW. Frequency of Jackhammer esophagus as the extreme phenotypes of esophageal hypercontractility based on the New Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 615-8.
2. Jia Y, McCallum RW. Jackhammer esophagus based on the New Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 88.
3. Kristo I, Schwameis K, Maschke S, et al. Phenotypes of Jackhammer esophagus in patients with typical symptoms of gastroesophageal reflux disease responsive to proton pump inhibitors. *Sci Rep* 2018; 8: 9949.
4. Roman S, Kahrilas PJ. Management of spastic disorders of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 27-43.

The symptomatic bilaterally occlusive surfer's air (exostosis of the external auditory canal)

Bilateral semptomatik oklüzif sörfçü kulağı (eksternal kulak kanalı ekzostoza)

Emrah Doğan, Mustafa Kule, Bunyamin Güney, İlknur Altun, Turhan Togan

Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital, Department of Radiology, Muğla, Turkey

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Doğan E, Kule M, Güney B, Altun İ, Togan T. The symptomatic bilaterally occlusive surfer's air (exostosis of the external auditory canal). J Health Sci Med 2020; 3(3): 355-357.

ABSTRACT

Surfer's ear is a disease characterized by a benign exostosis of the external ear canal. It is recognized by an otoscopic evaluation and manifests itself with one or several outgrowth lesions in the external ear canal. Although the characteristics of the disease are not known exactly, it is assumed that it may be due to the long-term exposure to cold water. Our case is about a 39 years old man admitted to the hospital with a difficulty in unilateral hearing. The complaints persisted for two months. Temporal computed tomography revealed narrowing of 40% on the left and 70% on the right. Other radiological findings were a loss of mastoid cells and sclerosis. The patient had also hypoplasia in the ethmoid sinuses. The patient doesn't have frequent contact with water but he was living in a windy city that is famous for paragliding.

Keywords: Surfer's air, bilaterally maxillary hypoplasia, paranasal sinuses computed tomography

ÖZ

Sörfçü kulağı eksternal kulak yolunun benign ekzostoza ile karakterize bir hastalıktır. Otoskopik değerlendirme ile tanınır ve dış kulak kanalında bir veya daha fazla ekzostotik lezyon ile kendini gösterir. Hastalığın özellikleri tam olarak bilinmemekle birlikte, uzun süreli soğuk suya maruziyet ana predispozan faktör olarak varsayılmaktadır. Olgumuz, tek taraflı işitme güçlüğü ile hastaneye başvuran 39 yaşında erkek hastaydı. Şikayetler iki aydır devam etmekteydi. Bilgisayarlı tomografide dış kulak yolunun solda %40, sağda %70 daraldığı saptandı. Mastoid hücre kaybı ve skleroz eşlik etmekteydi. Hastada ayrıca etmoid sinüslerde hipoplazi mevcuttu. Hastanın suyla sık teması yoktu. Ancak yamaç paraşütü ile ünlü rüzgarlı bir şehirde yaşıyordu.

Anahtar Kelimeler: Sörfçü kulağı, maksiller hipoplazi, paranasal sinus bilgisayarlı tomografi

CASE REPORT

A 39 years old male patient was admitted in our hospital with unilateral decrease in hearing. His complaints have lasted from 2 months. In the anamnesis, the patient didn't report any symptoms concerning its ear in the past. He had seasonal allergic rhinitis and received cortisone treatment several times.

The patient lived in Fethiye, a coastal town. He did not do any maritime work. However, the patient reported spending time at the seaside at night and not swimming a lot during the summer season.

On examination, the external auditory canal appeared narrow. The epithelial residue from the external ear

canal was aspirated however the eardrum could not be fully evaluated because of oedema. A retraction pouch or cholesteatoma was noted as a preliminary diagnosis.

In flexible laryngoscopy, adenoid vegetation and tonsillar hypertrophic crypts were found. The audiometry test revealed a 35 db transmission loss in the right ear.

On temporal CT, exostosis was observed narrowing the external ear canal at almost 70% of its diameter, proximal to the right tympanic membrane. Narrow area of the external ear canal measured 1.5 mm (**Figure 1a**). More moderate exostosis narrowed the canal by 40% in the same anatomical region on the left (**Figure 1b**). Both external canal segments had an usual anatomy in other

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Emrah Doğan, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kötekli Mah, Marmaris Yolu No: 48, 48000, Menteşe, Muğla, Türkiye

E-mail / E-posta: dr_e_dogan@hotmail.com

Received / Geliş: 27.03.2020 **Accepted / Kabul:** 13.05.2020



segments. There were densities filling epitympanum, aditus et antrum and mastoid antrum in both ears, more marked in the right. The appearance was compatible with otitis media (**Figure 1c,1d**). There was partial sclerosis in mastoid cells (**Figure 2a**). Minimal aeration was observed in several mastoid cells around the bilateral mastoid antrum. Shape and densities of the middle ear ossicles were normal.

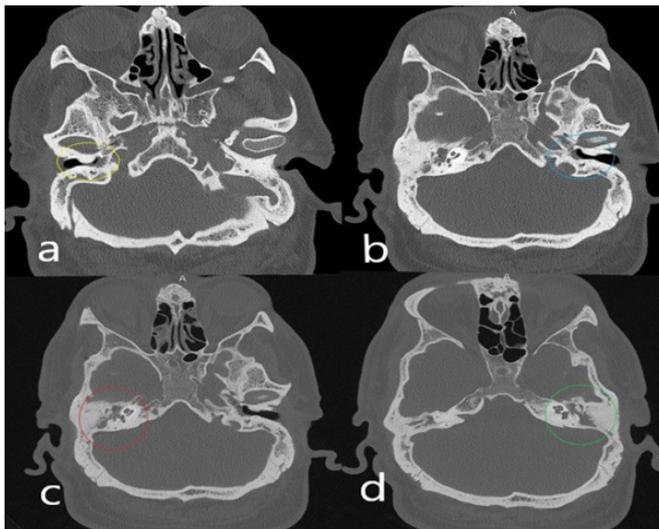


Figure 1. Exostosis that reduces the right external ear canal by 70% (a) Exostosis that reduces the left external ear canal by 40% (b) Soft tissue densities filling the attic cavity in favour of otitis media on the right (c) Soft tissue densities filling the attic cavity in favour of otitis media on the left (d)

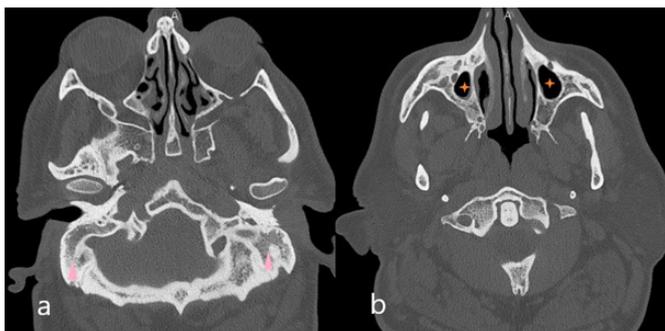


Figure 2. Bilateral mastoid cells are sclerotic (a) Bilateral hypoplastic maxillary sinuses (b)

Ethmoid and sphenoid sinuses had densities that were compatible with sinusitis. Several millimetric retention cysts were detected in ethmoid sinuses and in the maxillary base. Bilateral maxillary sinuses were moderately hypoplastic (**Figure 2b**). There was also a thickening of the nasopharyngeal lymphoid tissue at the right side.

Based on these findings, the patient was diagnosed with exostosis of the external auditory canal (surfer's ear).

DISCUSSION

Aural exostosis are typically hard, dense, multinodular bone masses that arise from the tympanic ring of the bone portion of the external auditory canal (1). This growth develops after prolonged irritation of the canal (2). It is more common in coastal areas (1,2). It is also known as surfer's ear because it is common in surfers (3,4). Although the cause of exostosis has not been established precisely, it has been clinically accepted that cold water exposure is the starting factor for temporal bone growth (5). We present a patient with bilateral exostosis of the external auditory canal and chronic changes due to chronic otitis and mastoiditis.

Exostosis of the external ear canal is a human-specific disease. Long-term contact of the external auditory canal with cold sea water is the most common cause (aquatic theory). The disease is mainly confined to coastal areas. The history of the current pathology is due to mechanical, chemical and environmental factors during 3 different periods of its evolution adding an interesting aspect to the disease (2). Exostosis represent the most common benign tumours of the external auditory canal (6). Also known as "surfer's ear (SE)", because of its high prevalence among surfers, it seems to be related to prolonged and repeated exposure to cold water (especially below 19 °C) (7). SE is a predominantly male disease (2). Professional surfers are more likely to have exostosis than amateur surfers. These exostoses are usually asymptomatic (3).

The development of these "irritation nodules" is painless until the tenth year of irritation when symptoms of obstruction occur (2).

They may cause in the affected ear, tinnitus, pain, itching, congestion, fullness, hearing loss, and recurrent otitis externa (3).

Hearing loss associated with exostosis is usually a conductive type secondary to obstruction of the canal by the cerumen or acute external otitis in the affected ear (2).

It is important to differentiate a simple exostosis from 3 other types of tumour which are Squamous cell carcinoma (SCC), external ear canal nevus (EECN) and osteosis.

SCC is the most common external canal cancer. The tumour is unilateral, haemorrhagic and progressive. These cancers typically have symptoms such as ear pain and hearing loss.

EECN presents in the form of a single black lesion, unilateral and sessile. The average size is about 10 mm, but a giant tumour may protrude from the ear. Although common symptoms are ear fullness or hearing loss, asymptomatic cases are also present.

Osteosis is an entity that is related to the ossification of connective tissue. The etiology is not clear. The tumor has a single, unilateral and smooth surface. The evolution of the disease is progressive, accompanied by symptoms such as ear fullness and hearing loss. Unlike exostosis, these tumors are rarely bilateral or multiple. Indeed, in our case, exostosis interested both ears (3).

Less than 1/3 of the disease is severe. Treatment of severe forms is surgery. Surgery is recommended in patients with nerve compression and useful in jobs with high contact with cold water (7).

CONCLUSION

Surfer ear must be evoked in the presence of exostosis, especially bilaterally and even in the absence of long contact with water, since many cases of SE have been reported in coastal areas. Our case suggests that the pathophysiology of this disease is not still understood very well and that other factors can be involved in the constitution of this benign tumour.

ETHICAL DECLARATIONS

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study (Date: 20.02.2019).

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. Turetsky DB, Vines FS, Clayman DA. Surfer's ear: exostoses of the external auditory canal. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 1217-8.
2. DiBartolomeo JR. Exostoses of the external auditory canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1979; 88: 2-20.
3. Hirose Y, Shikino K, Ikusaka M. Surfer's ear and external auditory canal exostoses. *QJM: An Int J Med* 2016; 109: 759.
4. Sheehy J. Osteoma of the external auditory canal. *Laryngoscope* 1958; 68: 1667-73.
5. Aich Litu M, Al mamun A, Alam Z, Haque R, Hanif A, Hossain A. Exostoses of the external auditory canal. *Bangladesh J Otorhinolaryngol* 2012; 18: 91-5.
6. Kutz JW Jr, Fayad JN. Exostosis of the external auditory canal. *Ear Nose Throat J* 2006; 85: 142.
7. Alexander V, Lau A, Beaumont E, Hope A. The effects of surfing behaviour on the development of external auditory canal exostosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 1643-9.

Ölümün kıyısından dönen gebe *Listeria rhombensefaliti* olgusu

A case of pregnant Listeria rhombencephalitis returns from the edge of death

Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Hüseyin Esmer¹, Şerife Altun Demircan¹, Ayşe Özcan²,
Pınar Gürkaynak¹, Esra Kaya Kılıç¹, Serap Yağcı³, Salih Cesur¹, Sami Kınıklı¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atıf için: Ataman Hatipoğlu Ç, Esmer H, Altun Demircan Ş, et al. Ölümün kıyısından dönen gebe *Listeria rhombensefaliti* olgusu. J Health Sci Med 2020; 3(3): 358-361.

ÖZ

Listeria monocytogenes, fekal-oral yolla bulaşan zoonotik bir enfeksiyon etkeni olup, gebelerde, 50 yaş üzeri hastalarda, immün yetmezlikli hastalarda ve alkolik hastalarda menenjit, ensefalit, meningoensefalit ve rhombensefalit gibi santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabilir. Gebelik, *Listeria monocytogenes* enfeksiyonları için önemli bir predispozan durumdur ve gebelerde enfeksiyon ağır seyredebilir. Bu yazıda, 3 gündür ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma yakınmaları ile başvuran ve hiperemesis gravidarum ön tanısıyla kadın hastalıkları ve doğum kliniğine yatırılan, *Listeria monocytogenes* 'e bağlı olarak gelişen rhombensefalit tanısı konulan 28 yaşında 8 haftalık gebe kadın hasta sunuldu. Hastanın tanısı, klinik bulgularla birlikte kan kültüründen etkenin izole edilmesi ve manyetik rezonans görüntüleme rhombensefalit saptanması ile konuldu. Gebeliği medikal abortusla sonlandırılan hastaya antimikrobiyal tedavi toplam 6 ay süreyle uygulandı, tedavi bitiminde klinik bulguları ve manyetik rezonans görüntüleme saptanan lezyonları tamamen düzeldi.

Anahtar Kelimeler: *Listeria monocytogenes*, gebelik, rhombensefalit

ABSTRACT

Listeria monocytogenes is a fecal-orally transmitted zoonotic agent, and can cause central nervous system infections such as meningitis, encephalitis, meningoencephalitis, and rhombencephalitis in pregnant women. Pregnancy is an important predisposing condition for *Listeria monocytogenes* infections and infection may be severe in pregnant women. In this article, we presented a 28-years-old 8-weeks pregnant woman who was admitted to gynecology and obstetrics clinic with the diagnosed of hyperemesis gravidarum with the complaints of fever, headache, dizziness, nausea and vomiting for 3 days and diagnosed as *Listeria monocytogenes*. The diagnosis of the patient was made by isolating the bacteria from blood culture together with clinical findings and detection of rhombencephalitis in magnetic resonance imaging. Antimicrobial treatment was applied to the patient, her pregnancy was terminated with medical abortion. After 6 months therapy, the clinical findings and lesions detected in magnetic resonance imaging were completely recovered.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, pregnancy, rhombencephalitis

GİRİŞ

Listeria monocytogenes (*L. monocytogenes*) gıda kaynaklı bulaşan en virülen bakterilerden biridir. Gebelik, *Listeria* enfeksiyonları için önemli bir risk faktörü olup, bakteri gebe anne veya yenidoğanın kan ve BOS gibi steril vücut sıvılarından izole edilebilir. Gebelerdeki enfeksiyonun klinik bulguları gebelik evresi ve hastalığın şiddetine göre değişir (1). Listeriyoz seyrek görülen bir hastalık olmasına rağmen gebelerde artan sıklıkta görülür. Gebelerde hafif seyirden ağır seyre kadar değişebilen bir klinik tabloya neden olabilirken, fetüste ciddi hastalığa ve ölüme yol açabilir. Özellikle, immünsüpresif hastalarda, gebelerde ve yenidoğanda sıklıkla sepsis, menenjit ve rhombensefalit gibi ağır seyreden klinik tablolara neden

olabilir (2,3). Gebelerde *Listeria* meningoensefaliti ve rhombensefaliti nadiren bildirilmiştir (1-5). Bu yazıda, kan kültürü pozitifliği ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi ile *Listeria rhombensefaliti* tanısı konulan ve klinik olarak ağır seyir gösteren 28 yaşında, 8 haftalık gebe bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Üç gündür ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma yakınmaları ile başvuran 28 yaşında 8 haftalık gebe hasta hiperemesis gravidarum ön tanısı ile kadın hastalıkları ve doğum kliniğine yatırıldı. Solunum seslerinde kabalaşma ve lökositoz nedeni ile pnömöni düşünülerek seftriakson ve azitromisin tedavisi başlandı. Başağrısı şiddetlenen,

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: scesur89@yahoo.com

Received / Geliş: 20.04.2020 **Accepted / Kabul:** 17.05.2020



diplopi ve ataksi gelişen hastaya kraniyal MRG planlandı. Taşikardi ve takipnesi gelişen, oksijen saturasyonu düşen hastanın tedavisi piperasilin tazobaktam, oseltamivir ve klaritromisin olarak değiştirildi. Genel durumu kötüleşen hasta entübe edilerek yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Kraniyal difüzyon MRG'de pons sol posteriorda 2x2x3 cm lezyon saptanan hastada neoplazik süreç düşünüldü, kontrastlı MR ve MR spektroskopide önerildi.

Kliniğinde düzelme olmayan hastada gebelik medikal olarak sonlandırıldı. Yatış esnasında alınan kan kültüründe *L. monocytogenes* üremesi üzerine piperasilin- tazobaktam, klaritromisin ve oseltamivir tedavinin yedinci gününde kesilip, ampisilin ve gentamisin tedavisi başlandı. Hastada *L. monocytogenes*' e yönelik serolojik test çalışılmadı. Serolojik testlerden ANA, ANCA ve Antids DNA testleri negatif olarak saptandı. Hastanın laboratuvar test sonuçları **Tablo'da** gösterildi.

Hastada MRG bulgularının *Listeria*'nın beyin sapı tutulumuna (*Listeria rombensefaliti*) ait olabileceği düşünüldü. (**Resim**).



Resim. Hastanın MRG'de rombensefalit bölgesindeki tutulum

Mekanik ventilatörde 11 gün izlenen hasta ampisilin ve gentamisin tedavisinin dördüncü gününde ekstübe edildi. Üç gün sonra subfebril ateş ve akut faz reaktanlarında artış oldu, gentamisin tedavisi kesildi, ampisilin tedavisine meropenem eklendi. Genel durumu giderek düzeldi, ancak ataksi ve diplopisi devam etti. Yatışının 25. gününde yoğun bakım ihtiyacı kalmayan hasta kliniğimize devredildi. Kraniyal MRG'de spektroskopide 'pons sol posteriorda 3x2 cm lezyonda yer yer cidarsal kontrastlanma görüldü, sürecin abseleşmeye gittiği' belirtildi. Ampisilinin tedavisinin 27. günü, meropenem tedavisinin 19. gününde ürtiker ve anjiyoödem gelişti, antibiyotikleri kesildi. Kontrol kraniyal difüzyon MRG'de pons sol posteriordaki lezyonda regresyon saptandı, kontrastlanma devam ediyordu. Ürtikeri antihistaminikle gerileyen hastaya trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT) başlandı. Tedavinin 10. gününde baş ağrısı ve baş dönmesi gerileyen, ataksi ve diplopisi kaybolan hasta TMP-SXT tedavisine devam edilmek üzere taburcu edildi. Bir ay sonraki MRG kontrolünde ponstaki lezyonda regresyon vardı, noktasal birkaç adet kontrastlanma devam ediyordu. Klinik yakınması olmayan ve toplamda 6 ay antibiyotik tedavisi uygulanan hastanın en son çekilen MRG'sinde ponsta lezyon saptanmaması ve kontrastlanan lezyon görülmemesi üzerine tedavi kesildi.

TARTIŞMA

Listeria monocytogenes'in neden olduğu listeriyoz tüm dünyada oldukça yaygın gıda kaynaklı zoonotik bir enfeksiyon olup, önemli oranda mortalite ve morbidite nedenidir. Dünyadaki insidansı bir milyon popülasyonda yaklaşık 3-6 arasında bildirilmektedir.

Listeria monocytogenes, gıda kaynaklı salgınlardan, bakteriyemi, santral sinir sistemi enfeksiyonu, gebelerde abortus, septik artrit, osteomyelit, peritonit gibi fokal invaziv enfeksiyonlara kadar değişebilen farklı klinik tablolara neden olabilir (2,6). İnvaziv listeriyoz, bakteriyemi, nörolisteriyoz, anne-bebek enfeksiyonu ve lokalize formlardan oluşur. *Listeria* enfeksiyonları için belirlenmiş risk faktörleri; ileri yaş, gebelik, yenidoğan dönemi, doğal immün sistem veya hücreli immün sistem hastalıkları, maligniteler, HIV enfeksiyonu, siroz, diyabet, alkolizm ve immünsupresif tedavilerdir (2,7). Özellikle invaziv *Listeria* enfeksiyonlarında tedaviye rağmen mortalite oranları yüksektir. Bu nedenle, *L.*

Tablo. Hastanın başlangıç, tedavi ortası ve tedavi sonu laboratuvar değerleri

	Lökosit/mm ³	Hb g/dl	Plt /mm ³	CRP mg/L	ESH mm/sa	BUN mg/dl	sKrea mg/dl	AST U/L	ALT U/L
Başlangıç	13200	12,7	345.000	3,79	10	32	0,63	20	17
Tedavi ortası	6500	8,4	412.000	1,1	9	24	0,63	14	13
Tedavi bitimi	8780	12,4	311.000	3,6	5	34	0,55	19	17

Kısaltmalar: Hb: hemoglobin, Plt: Platelet, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı, BUN: Kan üre azotu, sKrea: serum kreatin, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz

monocytogenes'e bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin erken başlanması oldukça önemlidir (5). Bakteriyemi, invaziv listeriyozun en yaygın nedenidir ve nörolisteriyozun yanı sıra endokardit ve septik artrit gibi diğer lokal enfeksiyonlara da yol açabilir. Nörolisteriyoz, santral sinir sistemi tutulumu olup, *L. monocytogenes*'e bağlı invaziv listeriyozun bakteriyemiden sonra ikinci en sık bulgusudur (6). Nörolisteriyoz kan yoluyla gelişen bir klinik tablodur (6,7). *L. monocytogenes*, Batı ülkelerinde beşinci sırada en sık santral sinir sistemi enfeksiyonu etkeni iken, diyabetik hastalar, alkol bağımlıları ve immünsüpresif tedavi alan hastalarda ikinci sırada en sık santral sinir sistemi enfeksiyonu etkenidir. Diğer bakteriyel menenjit etkenlerinin aksine, *L. monocytogenes*'de beyin dokusu tutulumu daha fazladır. İzole menenjit (%13) olguları meningoensefalitten (%84) daha az yaygındır. *L. monocytogenes* ayrıca serebritis gibi lokalize enfeksiyonlara da neden olabilir. Ayrıca, beyin apseleri, beyincik ve beyin sapını tutan nadir bir ensefalit formu olan rombenselalite de neden olabilir (6). Sunduğumuz olgu gebe olması ve *L. monocytogenes*'e bağlı rombenselalite gelişmesi nedeniyle oldukça ilginçtir. Ensefalit varlığı, ensefalitsiz nörolisteriyoz ile karşılaştırıldığında; ileri yaşı ve artmış komorbidite sayısı ile birlikte olduğunda üç kat daha fazla mortalite ile ilişkilidir.

Listeria monocytogenes'in neden olduğu santral sinir sistemi tutulumunda ateş, baş ağrısı, myalji, üşüme titreme, gastroenterit gibi bulgular klinik bulgulardan 3-4 gün önce ortaya çıkabilir. Ateş en önemli semptom olup olguların %90'ından fazlasında görülür, bunu mental durum değişikliği ve baş ağrısı izler. Hastalarda nöbet, kranial nöropatiler ve diğer fokal nörolojik tutulumlar da görülebilir. Olguların yarısında ense sertliği saptanabilir (6). Sunduğumuz olguda, başlangıçta ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma yakınmaları mevcuttu bu bulgulara sonraki günlerde şiddetli başağrısı, diplopi ve ataksi eklendi. *L. monocytogenes*'e bağlı santral sinir sistemi tutulumunda olguların yarısından fazlasında kan kültürü pozitif saptandı. Sunduğumuz olguda da tedaviden önce alınan kan kültüründe üreme saptandı. *Listeria*'ya bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonunda olguların üçte birinde Gram boyamada etken saptanabilir. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde nötrofil hakimiyeti ile karakterize pleositoz görülebilir. Hastada MRG'de ponsta kitle saptanması nedeniyle lomber ponksiyon yapılamadı. Santral sinir sistemi tutulumunda manyetik rezonans görüntüleme bilgisayarlı tomografiden daha duyarlıdır (6).

Sunduğumuz 38 yaşındaki 8 haftalık gebe olguda rombenselalite tanısı kan kültürü pozitifliği ve MRG'de beyin sapı tutulumu ile konuldu. Nörolisteriyoz

olgularında tanı anında pozitif kan kültürlerinin daha yüksek bakteri yükünü ve daha zayıf konak savunmasını yansıttığı ve daha yüksek oranda mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (7). Sunduğumuz olguda diplopi ve ataksiyi takiben hastanın genel durumunun kötüleşmesi üzerine hasta entübe edilerek yoğun bakım ünitesine yatırıldı. *L. monocytogenes*'e bağlı gelişen santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde in vitro sinerjistik etkili ve bakterisidal olmalarından ötürü ampisilin ve gentamisin kombinasyonu önerilmektedir, ancak; gentamisin muhtemelen BOS sıvısına yeterli konsantrasyonda ulaşmaz (6-9). Penisilin alerjisi olan hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak trimetoprim-sulfametoksazol, meropenem veya linezolid kullanılabilir (8). Tedavi süresi tam eradikasyon sağlanana kadar devam ettirilmelidir, aksi takdirde relaps görülebilir (9). Sunduğumuz olguda tedavide başlangıçta ampisilin ve gentamisin tedavisi daha sonra ampisilin ve meropenem tedavisi olarak devam edildi. Ampisilin ve meropenem tedavisi alırken ürtiker ve anjiyoödem gelişmesi üzerine trimetoprim-sulfametoksazol tedavisine geçildi. Tedavi toplam 6 ay süreyle uygulandı, MRG'de ponstaki lezyonların kaybolması üzerine tedavisi kesildi. Sunduğumuz gebede başlangıçta klinik bulguların kötüleşmesi üzerine medikal abortus uygulandı. *Listeria* enfeksiyonu gebelikte sıklıkla ilk trimesterde görülür. Sunduğumuz olguda enfeksiyon gebeliğin 8.haftasında görüldü. Fetal ölüm insidansı ilk trimesterde oldukça yüksektir, enfeksiyon ilk ve ikinci trimesterde görüldüğünde hemen hemen olguların tamamında in utero ölüm görülür (1,4). Literatürde gebelerde *L. monocytogenes*'e bağlı rombenselalite nadirdir (8,9).

SONUÇ

Gebe bir kadında MRG'de beyin sapı tutulumu ve tutulumla ilişkili klinik bulgular saptandığında *L. monocytogenes*'in etken olabileceği akılda tutulmalı ve taniya yönelik kan kültürü ve serolojik testler gibi incelemeler yapılmalıdır.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hastadan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

ıkar atışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldıklarını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sirry HW, George RH, Whittle MJ. Meningo-encephalitis due to *Listeria monocytogenes* in pregnancy. British J Obstetr Gynaecol 1994; 101; 1083-4.
2. Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* infection. Microbiol Spectr 2019; 7. doi: 10.1128/microbiolspec.
3. Drnda A, Koluder N, Hadzic A, Bajramovic N, Baljic R, Mulabdic V. *Listeria* meningoenkephalitis in an immunocompetent person. Med Arh 2009; 63: 112-3.
4. McLauchlin J. Human listeriosis in Britain, 1967-85, a summary of 722 cases. Epidemiol Infect 1990; 104: 181-9.
5. Antal EA, Dietrichs E, Løberg EM, Melby KK, Maehlen J. Brain stem enkephalitis in listeriosis. Scand J Infect Dis 2005; 3: 190-4.
6. Jennie E. Johnson and Eleftherios Mylonakis. *Listeria monocytogenes*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2020; 206: 2543-9.e2.
7. Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2017; 17: 510-9.
8. Gelfand MS. Treatment, prognosis, and prevention of *Listeria monocytogenes* infection. www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-prevention-of-*Listeria-monocytogenes*-infection (Erişim 2019)
9. Hof H. An update on the medical management of listeriosis. Expert Opin. Pharmacother 2004; 5: 1727-35.

PUBLICATION RULES, PUBLICATION POLICY, GENERAL PRINCIPLES AND SUBMISSION RULES

AUTHOR GUIDELINES

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM) is a refereed, open access and periodical publication. The articles published according to the journal's writing rules are accepted through the **DergiPark** system. All numbers are available at our <https://dergipark.org.tr/en/pub/jhsm/archive> web address and **Dergipark** web page for free. Our purpose is to provide high-quality scientific articles for diseases' diagnosis and treatment having appropriate innovations internationally. It is a scientific medical journal published four times (**March, June, September, December**) a year. The articles coming as a refereed journal are primarily evaluated in terms of common rules conformity with the standard requirements defined by the **Committee of International Medical Journal Editors** (www.icmje.org) in biomedical articles. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jhsm>). Our goal is to make sure that your colleagues send the decision and publishing process of publications that we send to you in the shortest possible time. We would like to emphasize that we are always open to suggestions and constructive criticisms to raise the quality of our publication, and that we will show the necessary sensitivity to the statements in this regard. The **English** name of the journal will be used in the article operating system and citations.

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM) It is a scientific, internationally refereed journal that publishes retrospective/prospective clinical and laboratory studies, interesting case presentations, invited collections, editorial letters, original images, short reports and surgical technical articles about every branch of medicine. The language of the journal is **English** and **Turkish**. Articles are accepted in both English and Turkish. The articles submitted in Turkish should also have English Title, Abstract, Keywords, and in the articles sent in English, there should also be Turkish Title, Abstract, Keywords. Sent for evaluation to be published or published articles in another journal or not written in accordance with the journal's rules are not accepted for evaluation. The editor, co-editor and publisher do not take any responsibility for the articles published in the journal. You can access all of the articles published in our journal electronically, read and download from our web site: <https://dergipark.org.tr/en/pub/jhsm>.

JOURNAL NAME

Journal of Health Sciences and Medicine

ABBREVIATION OF JOURNAL NAME

J Health Sci Med / JHSM

CORRESPONDENCE ADDRESS

Manuscripts should be sent by e-mail by the responsible author, after registering with **DergiPark**, by going to <https://dergipark.org.tr/en/journal/2316/submission/step/manuscript/new>.

ARTICLE GENERAL WRITING RULES

All scientific responsibility of the manuscripts belongs to the author (s). The editor, co-editor and publisher do not accept any responsibility for the articles published in the journal.

EDITORIAL PRE-CONTROL EVALUATION

Manuscripts sent to the **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)** are evaluated in terms of format and plagiarism. Manuscripts that do not conform to the format are sent back to the author responsible for evaluation. Spelling rules should be reviewed to avoid such a waste of time. All manuscripts submitted for publication are evaluated by two or more domestic/foreign referees. The evaluation of the articles is made considering the scientific importance and originality. Manuscripts that are accepted for publication can be rearranged by the editorial board without informing the authors. After the article is submitted to the journal or accepted for publication, the order of names cannot be changed, author name cannot be added or removed.

SCIENTIFIC AND ETHICAL RESPONSIBILITY

The editorial and the publication processes of **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)** are shaped in accordance with the guidelines of the World Association of Medical Editors (**WAME**), the Committee on Publication Ethics (**COPE**), the International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**), the Council of Science Editors (**CSE**), the European Association of Science Editors (**EASE**) and National Information Standards Organization (**NISO**). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

The protocol for clinical research articles must be approved by the **Ethics Committee**. In all studies conducted on humans, the “Material and Method” section was approved by the relevant committee or the **Helsinki Declaration of Principles** (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). It should be stated in the text that all persons included in the study signed the Informed Consent Form. The articles submitted to the **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)** will be deemed to have been conducted in accordance with the **Helsinki Declaration of Principles**, and have received ethical and legal permissions and will not be held responsible. If “Animal” was used in the study, the authors stated in the Materials and Methods section of the article that they protect animal rights in accordance with the principles of the **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (www.nap.edu/catalog/5140.html), and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. It is difficult. In case reports Informed Consent should be obtained from patients regardless of the identity of the patient. If the **Ethics Committee Approval** is required in the article; the received document should be sent with the article. The article should be passed by the authors for **academic plagiarism prevention program**. It is the authors’ responsibility to ensure that the article complies with the ethical rules.

All manuscript submissions should be scanned for plagiarism research and then uploaded to the journal system. In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with the **COPE** guidelines. See **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (**ICMJE**- www.icmje.org). The **ICMJE** recommends that authorship should be based on the following 4 criteria: (1) Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; (2) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; (3) Final approval of the version to be published; (4) Agreement to be accountable of all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or the integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she had done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for the specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all of the four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged and thanked on the title page of the article. If the editorial board suspects that someone who does not meet the authorship requirements has been added as a writer, the article will be rejected without further investigation.

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM) requires and encourages the authors and the individuals who involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to the potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other supports received for the submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the **ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form** should be filled in and submitted by all of the contributing authors. Cases of the potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are being resolved by the journal’s Editorial Board within the scope of **COPE** and **ICMJE** guidelines. The Editorial Board of the journal handles all of the appeal and complaint cases within the scope of **COPE** guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office to regard their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all of the appeals and complaints. When submitting a manuscript to the **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)**, authors should accept to assign the copyright of their manuscript to the **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)**. If authors rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. When using previously published content including figures, tables, or any other material in both of the print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s). Statements or opinions expressed in the manuscripts published in the **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)** reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

ARTICLE IS NOT PUBLISHED ELSE

Each author should indicate to the editor on the presentation page that part or all of the manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. Oral or poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page with the name of the congress, place and date. All responsibility for the articles published in the journal (ethics, scientific, legal, etc.) belongs to the authors.

COPYRIGHT TRANSFER FORM

Copyright Transfer Form (<https://dergipark.org.tr/en/journal/2316/file/3808/download>) can be obtained from the link. In the native language of the manuscript (if the manuscript is in English, the manuscript should be in Turkish, the manuscript should be in Turkish) should be filled in must be sent on-line when loading. According to the 1976 Copyright Act, all kinds of publication rights of articles accepted for publication belong to the publisher.

WRITING LANGUAGE CONTROL

The publication language of the journal is **Turkish** and **English**, and the articles are accepted in both Turkish and English. Proper use of Turkish is important in articles written in Turkish. For this reason, the Turkish dictionary of the Turkish Language Association or www.tdk.org.tr address should also be based on a glossary of terms related to the branches of Turkish medical associations. English articles and English Abstract should be checked by a professional linguist before being submitted. The spelling and grammatical errors in the manuscript are corrected by our English language consultant and editorial committee.

STATISTICS EVALUATION

All prospective, experimental and retrospective research articles should be evaluated in terms of statistics (if required by the statistical expert) and indicated by appropriate planning, analysis and reporting.

ACCEPTANCE OF PUBLISHING

After the approval of the editors and referees, the publication date of the article is taken into consideration. A Doi number is obtained for each post.

ARTICLE WRITING RULES

Manuscripts are double-spaced with Microsoft Word, and title titles (Abstract, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, References, etc.) are written in 12 pt. 2.5 cm space should be written at the top and bottom. The writing style should be Times New Roman. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be referenced in the text. Abbreviations should be given in parentheses where the word first appears. Turkish articles should be 50% contiguous, and English should be 50% contiguous. A comma should be used in decimal numbers in Turkish (55.78) and a period (55.78) should be used in English manuscripts. Review should not exceed 4000 words, research articles 2500, case reports 1500, letters to the editor should not exceed 500 words. Pages should be numbered from the abstract page.

SECTIONS OF MANUSCRIPT

1. Presentation to the Editor

This is the article that the author of the article sends to the editor of the journal. In this section, it should be noted that part or all of the article is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time, "**Material Support and Interest Relationship**" status, language and statistical checks are made.

2. Title Page

The category of the article submitted at the beginning of the page should be indicated (clinical analysis, research article, experimental study, case report, review, etc.). The names and surnames of all authors should be numbered after the superscript and numbered from 1, and they should be added under the names of the institutions, clinics, cities and countries. On the title page, each author's **Orcid ID** should be his / her e-mail address. This page should include the Authorized Author (s), name, full address, telephone and **e-mail** (address information should be indicated in Turkish if the language of the article is Turkish and English if it is English). Oral or Poster presentations presented at congresses should be indicated on the title page by giving the name, place and date of the congress.

3. Article File

There should be no names of authors and institutions, only this information should be on the title page.

Title: There should be a short and clear title. It should not contain abbreviations and should be written in Turkish and English. **Abstract:** Turkish and English abstracts should be written. In research articles; It should be divided into sections of Aim, Material, Method, Results and Conclusion and should not exceed 400 words. In the review, case reports and the like, **Öz;** it should be short and one paragraph, and should not exceed 300 words in reviews and 250 words in case reports.

Keywords: Turkish Abstract and English should be found at the end of the abstract. A minimum of 3 and a maximum of 6 should be written. Words should be separated by semicolons. Keywords should be submitted in accordance with Subject **Medical Subject Headings (MESH)** (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Turkish Keywords “Turkey Science Terms’ what should be in accordance with (www.bilimterimleri.com). If not, a one-to-one Turkish translation should be provided.

Figures, Photographs, Tables and Graphics: It should be indicated at the end of the sentence where it is mentioned in the text, should not be placed in the text, and should be added to the end of the text after the references. Abbreviations used should be indicated in the description below. If previously printed figures, pictures, tables and graphics are used, written permission must be obtained and this permission should be stated in the description of figures, pictures, tables and graphics. The article should be passed by the authors for academic plagiarism prevention program. The picture / photo should be in jpeg and at least 300 dpi resolution.

Text Sections: The text samples to be sent for publication are as follows.

Editorial Comment / Discussion: It is the evaluation of the original research articles published by the expert other than the authors. It is published before the articles in the journal.

Research Article: Prospective-retrospective and all kinds of experimental studies can be published. Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion. Abstract (approximately 200-250 words; aim, material and method, findings and conclusion sections in Turkish and English), Introduction, Material and Method, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgments, References.

Review: Can be prepared by invited authors or directly. It can be prepared to include the latest medical literature for any subject that has medical characteristics. Abstract (about 200-250 words, unpartitioned, Turkish and English), titles, references.

Case Report: These are rare or different articles in diagnosis and treatment. It should be supported with sufficient number of photographs and diagrams. Abstract (about 100-150 words; no section; Turkish and English), Introduction, Case report, Discussion, Conclusions.

Letter to the Editor: The articles that are published in the journal within the last year include a maximum of 500 words containing various opinions, experiences and questions of the readers. There are no Title and Abstract sections. The number of references is limited to 5. It should be indicated which article (number, date) is dedicated and at the end there should be the name, institution and address of the author. The answer to the letter is given by the editor or the author (s) of the article and published in the journal.

Education: Scientific articles supported by the latest clinical and laboratory applications that send messages to readers on current issues within the scope of the journal. Abstract (about 200-250 words; no section; Turkish and English), related titles, references.

Book Evaluations: Evaluations of national or internationally accepted books of current value within the scope of the journal.

WHAT SHOULD BE INDICATED BEFORE THE RESOURCES

ETHICAL CONSIDERATIONS

Ethics Committee Approval: The study was carried out with the permission of local Ethics Committee (Permission granted, Decision No.).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Status of Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest Statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Author Contributions: All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

Acknowledgements: If any, it should be written before references.

References: References should be written according to the order of arrival. If the number of authors in the source is 6 or less, all authors (surname and first name should be the first letter, the names of the authors should be separated by commas) should be specified; ("et al"), the name of the article (only the first letter of the sentence and the first letter of the special names will be capitalized), short journal name, year, volume, short page number (15-8, not 15-18) and a space between the punctuation marks. The format used for the manuscript submission should be as specified in Index Medicus (www.icmje.org). The list of references should only include studies that have been published or accepted for publication or have a Doi number. Journal abbreviations should follow the style used in **Cumulated Index Medicus** (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). The number of references should be limited to 40 in research articles, 60 in reviews, 20 in case reports and 10 in letter to the editor. References should be given in parentheses at the end of the sentence just before the period. For example (4,5). The author (s) is responsible for the accuracy of the references. Importance should be given to the synthesis of domestic and foreign sources.

4. Figures and Table Titles

Titles should be written after the references. Each must be submitted as a separate image file (at least 300 dpi resolution, jpg).

After the article is accepted for publication, the first copy of the string will be sent to the responsible author by e-mail. In this text, only the spelling errors will be corrected and no additions or substitutions will be made. The responsible author will notify the editorial center by e-mail of the corrections within 2 days.

SOURCE WRITING EXAMPLES

Excerpt from journals;

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Cimen F, Tarhan G, Cifci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol* 2014; 3: 15-8 (not 15-18).

Excerpt from the book;

Tos M. *Cartilage tympanoplasty*. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Excerpt from the book, which is the only author and editor;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). *Adolescent Health Care. A practical guide*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 46-60.

Excerpt from the book with multiple authors and editors;

Schulz JE, Parran T Jr.: Principles of identification and intervention. In: *Principles of Addicton Medicine*, Graem AW. Shultz TK (eds). *American Society of Addiction Medicine*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998: 1-10.

If the editor is also the author of the chapter in the book;

Diener HC, Wilkinson M (editors). *Drug-induced headache*. In: *Headache*. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

Excerpt from PhD / Undergraduate Thesis;

Kilic C. *General Health Survey: A Study of Reliability and Validity*. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatics, Ankara; 1992.

Excerpt from an internet site;

Site name, URL address, author names, access date should be given in detail.

Giving a Doi number;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into the family market in Germany: Result of National Survey. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

For other reference styles, see "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References".

Eder I hereby declare that all or part of the material in this study has not previously been published in any place and is not currently being evaluated elsewhere for publication. electronic submissions and all kinds of pre-declarations.

Sponsorship Statement

Authors should declare, if any, the roles of sponsors of the study:

1. Design of the study
2. Data collection, analysis and interpretation of the results
3. Writing the report

CHECKLIST / CONTROL LIST

The checklist must be complete.

What should be in the article;

—Editor to Presentation Page

—Title Page

- Ethical Status,
- “Conflict of Interest”
- Orcid numbers and author information should be on this page.

—Main Text

—Copyright Transfer Form

1. **Presentation page to the Editor:** It should be written by the responsible author addressed to the editor. Phone and E-mail must be added. The title, short name of the submitted article, *mamiş* Unpublished previously, has not been sent to any journal for review and is the original work of the authors ”should include a Conflict of Interest Statement“.
2. **Title page:** Turkish and English Article titles / Short titles, Authors and Institutions, Corresponding Author’s postal address and telephone, **Orcid no** (mandatory since 2019) and **E-mail** addresses of all authors. **Special names and lowercase letters should be used in the title.**
3. **Main pages of the article:** Turkish and English Article Titles / Short Titles, Turkish and English Abstract and Keywords, Article Text, References, Table and Figure Titles, Tables. **This page will not contain author names or institution information.**
4. **Font:** Titles should be “Times New Roman 12 and 12 pt, with 11 pt, double-spaced line spacing and 2.5 cm indentation in all areas.
5. **Abstract:** Turkish abstract should start with ÖZ; “**Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**”. The English abstract should begin with the title ABSTRACT and include the sections “**Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion**”.
6. **Keywords** should be added under the abstract in “**Keywords**”, under “**Abstract**”. Keywords should be at least 3, at most 6 words / words, separated by commas, and should be MeSH-compliant.
7. **Material and Method** section should indicate the approval of the **Ethics Committee** (it is recommended to include the place, date, ethics committee number). In articles that do not require Ethics Committee Approval, it should be stated that the Approval / Permission of the Institution has been obtained (in order to avoid Conflict of Interest). Related documents should be sent on request. It should be noted that the author (s) is responsible for ethical problems.
8. Statistical terms (such as p, r, α) should **not** be used in the discussion.
9. “**Financial Support / Conflict of Interest Status**”; should be stated before the bibliography and “**Acknowledgment**” should be written before the bibliography.
10. **References Representation;** should be as detailed in the spelling rules. Journal’s number number “(2)” **is not** in bibliography. In articles with up to six authors, the names of all authors should be written (with the first letter of surname and first name), and for articles with seven or more authors, the first three authors should be cited as et al (et al.). The name of the manuscript should be in the form of sentence usage (**except for special names and first letter**). **The journal should be given a short name.** A space must be left between the punctuation marks after the journal name.
11. Tables, Graphs, Pictures and Figures should be placed under a separate title after the bibliography. **Figures / Images** (at least 300 dpi resolution, must be **jpeg** file) and **Tables** should be submitted as one or more separate files.
12. **Copyright Transfer Form:** Must be filled in the original language of the manuscript. It must be signed by all authors. In the absence of the signature of all authors, the **Corresponding Author** may take responsibility and sign on behalf of all authors.

YAYIN KURALLARI, YAYIN POLİTİKASI, GENEL İLKELER VE GÖNDERME KURALLARI

YAZARLARA BİLGİ

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM) hakemli, açık erişimli, periyodik olarak çıkan bir dergidir. Dergi yazım kurallarına göre düzenlenmiş makaleler **DergiPark** sistemi üzerinden kabul edilmektedir. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jhsm/archive> web adresinden ve **DergiPark** web sayfasından tüm sayılara ücretsiz olarak erişilebilmektedir. Amacımız uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak ve bilime katkı sağlamaktır. Yılda dört kez (**Mart, Haziran, Eylül, Aralık**) yayımlanmaktadır. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar biyomedikal makalelere ait **Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi** (www.icmje.org) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilmektedir. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, **DergiPark** web sitemizden (<https://dergipark.org.tr/en/pub/jhsm>) okuyabilir, indirebilirsiniz. Amacımız siz meslektaşlarımızın göndermiş olduğu yayınların karar ve yayımlanma sürecini en kısa sürede sonuca ulaştırmaktır. Dergimizin kalitesini yükseltmek için her zaman önerilere ve yapıcı eleştirilere açık olduğumuzu ve bu konudaki bildirimlere gereken hassasiyeti göstereceğimizi belirtmek isteriz. Makale işletim sisteminde ve atıflarda derginin İngilizce adı kullanılacaktır.

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM) kapsam olarak tıbbın ve tıpla ilgili sağlık bilimlerinin her branşı ile ilgili retrospektif / prospektif klinik ve laboratuvar çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve teknik yazıları yayımlayan bilimsel, hakemli bir dergidir. Derginin dili **İngilizce** ve **Türkçe**'dir. Makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe gönderilen makalelerde ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords olmalı, İngilizce olarak gönderilen makalelerde de ayrıca Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler olmalıdır. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Dergimizde yayımlanmış makalelerin tamamına elektronik ortamdan ulaşabilir, <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jhsm> web sitemizden okuyabilir, indirebilirsiniz. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir.

DERGİ ADI

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)

DERGİ ADININ KISALTMASI

J Health Sci Med / JHSM

YAZIŞMA ADRESİ

Yazılar e-posta yoluyla sorumlu yazar tarafından, **DergiPark**'a kayıt olunduktan sonra **DergiPark** üzerinden <https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/submission/step/manuscript/new> linkine girilerek gönderilmelidir.

MAKALE GENEL YAZIM KURALLARI

Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayımlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

EDİTÖRİYEL ÖN KONTROL DEĞERLENDİRMESİ

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)'e gönderilen yazılar format ve intihal açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya yayıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

BİLİMSEL VE ETİK SORUMLULUK

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)'in yayın ve yayın süreçleri, Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors (**WAME**)), Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics (**COPE**)), Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Konseyi (International Council of Medical Journal Editors (**ICMJE**)), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors (**CSE**)), Avrupa Bilim Editörleri Birliği (**EASE**) ve Ulusal Bilgi Standartları Organizasyonu (National Information Standards Organization (**NISO**)) kurallarına uygun olarak şekillendirilmiştir. Dergi, Bilimsel Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama İlkeleri'ne (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice)) uygundur.

Klinik araştırma makalelerinin protokolü Etik Komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "**Gereç ve Yöntem**" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin **Bilgilendirilmiş Onam Formu**'nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)**'e gönderilen makalelerdeki çalışmaların **Helsinki İlkeler Deklarasyonu**'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacak ve bu konuda sorumluluk kabul edilmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde hayvan haklarını **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** (<https://www.nap.edu/catalog/5140/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals>) prensipleri doğrultusunda koruduklarını, çalışmalarında ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" alınmalıdır. Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir. Makale yazarlar tarafından **akademik intihal önleme programından** geçirilmelidir. Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Tüm makale başvuruları intihal araştırılması için taranmalı ve sonrasında dergi sistemine yüklenmelidir. İntihal, atıf manipülasyonu ve gerçek olmayan verilerden şüphelenilmesi veya araştırmaların kötüye kullanılması durumunda, yayın kurulu **COPE** yönergelerine uygun olarak hareket eder. Bakınız: **Guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE)**.

Yazar olarak listelenen her bireyin **Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi (ICMJE - www.icmje.org)** tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılaması gerekir. **ICMJE** yazarlığın aşağıdaki 4 kriteri dayanmasını önerir: (1) Çalışmanın tasarımı, verilerin elde edilmesi, analizi veya yorumlanması (2) Dergiye gönderilecek kopyanın hazırlanması veya bu kopyanın içeriğini bilimsel olarak etkileyecek ve ileriye götüreceği şekilde katkı sağlanması (3) Yayımlanacak kopyanın son onayı (4) Çalışmanın tüm bölümleri hakkında bilgi sahibi olma ve tüm bölümleri hakkında sorumluluğu alma.

Bir yazar, yaptığı çalışmanın bölümlerinden sorumlu olmanın yanı sıra, çalışmanın diğer belirli bölümlerinden hangi ortak yazarların sorumlu olduğunu bilmeli ayrıca yazarlar, ortak yazarlarının katkılarının bütünlüğüne güvenmelidir. Yazar olarak atanmaların tümü yazarlık için dört kriteri de karşılamalı ve dört kriteri karşılayanlar yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin tümünü karşılamayanlara makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Yayın kurulu yazarlık şartlarını karşılamayan bir kişinin yazar olarak eklendiğinden şüphe ederse yazı daha fazla incelenmeksizin reddedilecektir.

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)'e gönderilen bir çalışma için bireylerden veya kurumlardan alınan mali hibeler veya diğer destekler Editör Kurulu'na bildirilmelidir. Potansiyel bir çıkar çatışmasını bildirmek için, **ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışması Bildirim Formu**, katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve gönderilmelidir. Editörlerin, yazarların veya hakemlerin çıkar çatışması olasılığı, derginin Editör Kurulu tarafından **COPE** ve **ICMJE** yönergeleri kapsamında çözümlenecektir. Derginin Editör Kurulu, tüm itiraz durumlarını **COPE** kılavuzları kapsamında ele almaktadır. Bu gibi durumlarda, yazarların itirazları ile ilgili olarak yazı işleri bürosu ile doğrudan temasa geçmeleri gerekmektedir. Gerektiğinde, dergi içinde çözülemeyen olayları çözmek için bir kamu denetçisi atanabilir. Baş editör itiraz durumlarında karar alma sürecinde alınacak kararlarla ilgili nihai otoritedir. Yazarlar, dergiye bir makale gönderirken, yazıların telif haklarını **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)**'e devretmiş olmayı kabul ederler. Yazı yayımlanmamak üzere reddedilirse veya herhangi bir sebepten geri çekilirse telif hakkı yazarlara geri verilir. Şekiller, tablolar veya diğer basılı materyaller de dahil olmak üzere basılı ve elektronik formatta daha önce yayımlanmış içerik kullanılıyorsa yazarlar telif hakları sahiplerinden gerekli izinleri almalıdır. Bu konudaki hukuki, finansal ve cezai yükümlülükler yazarlara aittir. **Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)** 'de yayımlanan makalelerde belirtilen ifade veya görüşler, editörlerin, yayın kurulunun veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Yayımlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

MAKALE “BAŞKA BİR YERDE YAYIMLANMAMIŞTIR” İBARESİ

Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Telif Hakkı Devir Formu (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/file/3808/download>) linkinden temin edilebilir. Makalenin ana dilinde (makalenin dili İngilizce ise, İngilizce olmalıdır, makalenin dili Türkçe ise, Türkçe olmalıdır) doldurulmalı, makale (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/2316/submission/step/manuscript/new>) adresi üzerinden yüklenirken on-line olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

YAZIM DİLİ KONTROLÜ

Derginin yayın dili **Türkçe** ve **İngilizce**'dir, makaleler hem Türkçe hem de İngilizce olarak kabul edilmektedir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu nedenle Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.org.tr adresi ayrıca Türk tıbbi derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır. İngilizce makaleler ve İngilizce Abstract gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanımız ve redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

İSTATİSTİK DEĞERLENDİRMESİ

Tüm prospektif, deneysel ve retrospektif araştırma makaleleri istatistik yönünden (gerekirse istatistik uzmanı tarafından) değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir.

YAYIMA KABUL EDİLMESİ

Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak yayım sırasına alınır. Her yazı için bir **Doi** numarası alınır.

MAKALE YAZIM KURALLARI

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve başlık yazıları (Makale Adı, Öz, Abstract, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar vs.) 12 punto olarak, makalenin diğer kısımları 11 punto olacak şekilde, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. “System International” (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, araştırma makalesi 2500, olgu sunumu 1500, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Öz sayfasından itibaren sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının Bölümleri

1. Editöre Sunum Sayfası

Journal of Health Sciences and Medicine (JHSM)'de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığı ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığı, “**Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**” durumu, dil ve istatistik kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

2. Başlık Sayfası

Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (klinik analiz, araştırma makalesi, deneysel çalışma, olgu sunumu, derleme vs.). Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1'den itibaren numaralandırılıp, çalıştıkları kurum, klinik, şehir ve ülke yazar isimleri altına eklenmelidir. Başlık sayfasında her yazarın **Orcid no** bilgisi, **e-posta** adresi olmalıdır. Bu sayfada Sorumlu Yazar belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir (Dergimizin formatı gereği adres bilgileri, kurumları makale dili Türkçe ise Türkçe olarak, İngilizce ise İngilizce olarak belirtilmelidir). Kongrelerde sunulan Sözlü veya Poster bildiriler başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmelidir.

3. Makale Dosyası

Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır, bu bilgiler sadece başlık sayfasında olmalıdır.

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemeli, Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır. Öz: Türkçe ve İngilizce (Abstract) yazılmalıdır. Araştırma makalelerinde Öz; Amaç, Gereç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerine ayrılmalı ve 400 kelimeyi geçmemelidir. Derleme, olgu sunumları ve benzerlerinde Öz; kısa ve tek paragraflık olmalı, derlemelerde 300, olgu sunumlarında 250 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Türkçe Öz'ün ve İngilizce Abstract'ın sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce Anahtar Kelimeler (Keywords) “**Medical Subject Headings (MESH)**”e uygun (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) olarak verilmelidir. Türkçe Anahtar Kelimeler “Türkiye Bilim Terimleri” ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Şekil, Fotoğraf, Tablo ve Grafikler: Metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlenin sonunda belirtilmeli, metin içine yerleştirilmemeli, kaynaklardan sonra metin sonuna eklenmelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir. Resim / fotoğraf jpeg ve en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır.

Metin Bölümleri: Yayınlanmak üzere gönderilecek yazı örnekleri şu şekildedir.

Editöriyel Yorum / Tartışma: Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Dergide makalelerden önce yayımlanır.

Araştırma Makalesi: Prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayımlanabilmektedir. Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan Türkçe ve İngilizce), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Teşekkür, Kaynaklar.

Derleme: Davet edilen yazarlar tarafından veya doğrudan hazırlanabilir. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

Olgu Sunumu: Tanı ve tedavide farklılık gösteren veya nadir görülen makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğraflarla ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır. Öz (yaklaşık 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Sonuç olarak düzenlenmelidir.

Editöre Mektup: Dergide son bir yıl içinde yayımlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve Öz bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olunduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar)ı tarafından, yine dergide yayımlanarak verilir.

Eğitim: Derginin kapsamı içinde güncel konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Öz (yaklaşık 200-250 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce), konu ile ilgili Başlıklar, Kaynaklar.

Kitap Değerlendirmeleri: Derginin kapsamı içinde güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

KAYNAKALRDAN HEMEN ÖNCE BELİRTİLMESİ GEREKENLER

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı (Eğer gerkeiyorsa): “Çalışma için Etik Kurulu'ndantarih ve sayı /karar no ile etik kurul onayı alınmıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır (Olgu sunumlarında ve kişilerle yapılan prospektif çalışmalarda mutlaka olmalıdır. Eğer çalışma retrospektif ise: “Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Hakem Değerlendirme Süreci: “Harici çift kör hakem değerlendirmesi” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Çıkar Çatışması: “Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Finansal Destek: “Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Yazar Katkıları: “Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.” ifadesiyle yazarlar tarafından belirtilmelidir.

Teşekkür Yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar (soyadı ve adının ilk harfi olacak şekilde olmalı, yazar isimleri birbirinden virgül ile ayrılmalı) belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmeli, makale ismi (Tümce şeklinde sadece cümlelerin ilk harfi ve özel isimlerin ilk harfi büyük olacak), kısa dergi adı, yıl, cilt, kısa sayfa no (15-8. şeklinde olacak, 15-18 olmayacak) eklenmeli ve noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya Doi numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları **Cumulated Index Medicus**'ta kullanılan stile uymalıdır (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>). Kaynak sayısının araştırma makalelerinde 40, derlemelerde 60, olgu sunumlarında 20, editöre mektupta 10 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin (4,5). Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

4. Şekil, Grafik, Resim ve Tablo Başlıkları

Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır. Her biri ayrı bir görüntü dosyası (en az 300 dpi çözünürlükte, jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra Dizginin ilk düzeltme nüshası sorumlu yazara e-posta yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-posta ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı:

Cesur S, Aslan T, Hoca NT, Çimen F, Tarhan G, Çıfci A. Clinical importance of serum neopterin level in patients with pulmonary tuberculosis. Int J Mycobacteriol 2014; 3: 15-8 (15-18 değil).

Kitaptan yapılan alıntı:

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı:

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addiction Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998: 1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise:

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988: 45-67.

Doktora/lisans tezinden alıntı:

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı:

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, erişim tarihi detaylı olarak verilmelidir.

Doi numarası vermek:

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of complementary and alternative medicine into family practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi:10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

"Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayımlanmadığını ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim." Bu 400 kelimeye kadar olan özlere hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirimler içerir.

Sponsorluk Beyanı

Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

1. Çalışmanın dizaynı
2. Veri toplanması, analizi ve sonuçların yorumlanması
3. Raporun yazılması

KONTROL LİSTESİ

Kontrol listesindeki eksiksiz yapılmalıdır.

Makalede mutlaka olması gerekenler:

—Editöre Sunum Sayfası

—Başlık Sayfası

- Etik Durum,
- “Çıkar Çatışması Durumu” belirtir cümle,
- Orcid numaraları ve yazar bilgileri bu sayfada olmalıdır.

—Ana Metin

—Telif Hakkı Devri Formu

1. **Editöre Sunum Sayfası:** Sorumlu Yazar tarafından editöre hitaben yazılmış olmalıdır. Telefon ve E-posta eklenmelidir. Gönderilen makalenin adı, kısa adı, “Daha önceden yayımlanmamış, şu an herhangi bir dergiye değerlendirilmek üzere gönderilmemiştir ve yazarların kendi orijinal çalışmasıdır” ibaresi, “Çıkar Çatışması Beyanı” içermelidir.
2. **Başlık sayfası:** Türkçe ve İngilizce Makale başlıkları / Kısa başlıklar, Yazarlar ve Kurumları, Sorumlu Yazar posta adresi ve telefon, tüm yazarların **Orcid no** (2019 yılından itibaren zorunludur) ve **E-posta** adresleri. **Başlıkta özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır.**
3. **Makalenin Ana Metin sayfaları:** Türkçe ve İngilizce Makale Başlıkları / Kısa Başlıklar, Türkçe ve İngilizce Öz / Abstract ve Anahtar Kelimeler / Keywords, Makale Metni, Kaynaklar, Tablo ve Şekil Başlıkları, Tablolar. **Bu sayfada yazar isimleri, kurum bilgileri olmayacaktır.**
4. **Yazı tipi:** Başlıklarda “Times New Roman” ve 12 punto olmalı, makalenin diğer kısımlarında 11 punto, çift boşluklu satır arası ve tüm alanlarda 2,5 cm girinti ayarıyla yazılmalıdır.
5. **Öz / Abstract:** Türkçe özet **ÖZ** ile başlamalı; “**Giriş / Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç**” kısımlarını içermelidir. İngilizce özet **ABSTRACT** başlığıyla başlamalı “**Introduction / Aim, Material and Method, Findings / Results, Conclusion**” kısımlarını içermelidir.
6. **Anahtar Kelimeler / Keywords:** Türkçe Öz kısmının altına “**Anahtar Kelimeler**”, İngilizce “Abstract” kısmının altına “**Keywords**” (birleşik) halde eklenmelidir. Anahtar kelimeler en az 3, en çok 6 kelime / sözcük olmalı, birbirlerinden virgülle ayrılmalı ve MeSH'e uygun olmalıdır.
7. **Gereç ve Yöntem** kısmında **Etik Kurul Onayı** alındığı (Alındığı yer, tarih, etik kurul no olacak şekilde yazılması önerilir) belirtilmelidir. Etik Kurul Onayı gerektirmeyen makalelerde Kurum Onayı / İzni alındığı (Çıkar Çatışması olmaması için) belirtilmelidir. İlgili belgeler talep edildiğinde gönderilmelidir. Etik problemlerde sorumluluğun yazar(lar)da olduğu unutulmamalıdır.
8. Tartışmada istatistiksel terimler (p, r, α gibi) **kullanılmamalıdır.**
9. “**Maddi Destek / Çıkar Çatışması Durumu**” kaynakçadan önce belirtilmeli, “**Teşekkür Yazısı**” varsa kaynakçadan önce yazılmalıdır.
10. **Kaynak Gösterimi;** yazım kurallarında detaylı anlatıldığı gibi olmalıdır. Derginin sayı numarası “(2)” parantez içinde olacak şekilde bizim kaynakça gösterimimizde **bulunmamaktadır.** Altı yazara kadar yazarı olan makalelerde bütün yazarların adı yazılmalı (Soyadı ve Adının ilk harfi olacak şekilde), yedi ve daha üstü yazarlı makalelerde ilk üç yazar, et al (ve ark.) şeklinde kaynak gösterilmelidir. Makalenin adı Tümce kullanımı şeklinde (**özel isimler ve ilk harf dışında küçük harf kullanılmalıdır**) olmalıdır. **Derginin kısa adı verilmelidir.** Dergi adından sonraki noktalama işaretleri arasında birer boşluk bırakılmalıdır.
11. Tablo, Şekil ve Resimler ayrı bir başlık altında kaynakçadan sonra yerleştirilmelidir. **Şekil / Resim** (En az 300 dpi çözünürlükte, **jpeg** dosyası olmalıdır) ve **Tablolar** ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.
12. **Telif Hakkı Devri Formu:** Makalenin asıl dilinde doldurulmalıdır. Tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır. Tüm yazarların imzasının olmadığı durumlarda **Sorumlu Yazar** tüm yazarlar adına sorumluluğu alarak imzalayabilir.