

YIL/YEAR

2020

CİLT/VOLUME

22

SAYI/ISSUE

2

p-ISSN 1302 - 3314

e-ISSN 2148 - 9645

# KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

The Journal of Kırıkkale University, Faculty of Medicine



**Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır**  
*Official Publication of Kırıkkale University, Faculty of Medicine*

## İÇİNDEKİLER

## KLİNİK VE DENEYSEL ARAŞTIRMALAR

- İnci ARIKAN, Melike TELLİOĞLU, Ömer Faruk TEKİN* 146-152  
İÇME-KULLANMA SULARI RİSK ALGISI (İKSURA) ÖLÇEĞİNİN GELİŞTİRİLMESİ,  
GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI: KÖY MUHTARLARI ÖRNEĞİ  
*Development, Validity and Reliability Study of Risk Perception (RPDUW) Scale of Drinking-Using  
Waters: The Case of Village Heads*
- Fatih KARA, Ergin TAŞKIN, Seda ÇELİK, Duygu Mine YAVUZ, Veysel TAHİROĞLU* 153-158  
ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI TESTİNİN TEKRARLANABİLİRLİK  
PERFORMANSININ ARAŞTIRILMASI  
*Investigation of The Repeatability Performance of Erythrocyte Sedimentation Rate Test*
- Aybala YILDIZ, Alp YILDIZ* 159-162  
DOES THE RESTING TIME AFTER EMERGENCY SPLENECTOMY AFFECT THE  
FREQUENCY OF POST-SPLENECTOMY INFECTIONS?  
*Post-Splenektomi Enfeksiyon Gelişiminde İstirahat Süresinin Önemi Var Mı?*
- Zeynep YEĞİN, Filiz ÖZEN, Haydar KOÇ, Asıf YILDIRIM, Recep BÜYÜKALPELLİ* 163-171  
MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARIN KANLARINDA EPIGENETİK BİYOBELİRTEÇLER  
OLARAK PROTOKADERİN GEN AİLESİ ÜYELERİ PCDH8, PCDH10 VE PCDH17'NİN  
ARAŞTIRILMASI  
*The Investigation of Protocadherin Gene Family Members PCDH8, PCDH10, and PCDH17 as  
Epigenetic Biomarkers in Blood Samples of Patients with Bladder Tumor*
- Birhan OKTAŞ, İbrahim Deniz CANBEYLİ* 172-179  
THE RELATIONSHIP OF THE EFFECT OF INTRA-ARTICULAR PLATELET-RICH PLASMA  
(PRP) ADMINISTRATION WITH THE SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS  
*Eklemler İçerisinde Uygulanan Trombositten Zengin Plazmanın (TZP) Etkisinin Diz Osteoartritinin Şiddeti ile  
İlişkisi*
- Mehmet ALKANAT, Hafize ÖZDEMİR, Şükriücan Hasan BAYTAN* 180-191  
SIÇANLARDA SİMVASTATİN UYGULAMASI İLE OLUŞAN ANKSİYÖJENİK-BENZERİ  
DAVRANIŞTA NİTRİK OKSİTİN ETKİSİ  
*Effect of Nitric Oxide on Anxiogenic-like Behavior Induced by Simvastatin Administration in Rats*
- Dilek DESTEGÜL, Fazilet Şahin KOCAÖZ, Özlem ÖZKAN KUŞCU* 192-198  
YOĞUN BAKIMDA PERKÜTAN VE CERRAHİ TRAKEOSTOMİ DENEYİMLERİMİZ  
*Percutaneous and Surgical Tracheostomy Experience in Intensive Care*
- Serkan TURSUN, Ayşegül ALPCAN, İrfan KARAHAN* 199-207  
BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ ÇOCUK ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN KARBONMONOKSİT  
ZEHİRLENMELERİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ  
*The Retrospective Analysis of Carbon Monoxide Poisoning Admissions to Pediatric Emergency Room  
of a University Hospital*
- Tamer ÇOLAK, Kaan ÇELİK, Beliz ÖZTOK TEKTEN* 208-215  
112 SAĞLIK ÇALIŞANLARININ HASTANE DIŞI KARDİYAK ARRESTLERDE  
KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON BİLGİ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ  
*Evaluation of Cardiopulmonary Resuscitation Knowledge Level of 112 Healthcare Providers in  
Cardiac Arrest Cases Outside the Hospital*

<i>Yasemin DERE GÜNAL</i>	216-224
ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEYE BİR YIL İÇİNDE KÜNT TRAVMA NEDENİYLE BAŞVURAN ÇOCUK HASTALARIN İNCELENMESİ <i>Evaluation of Pediatric Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital with Blunt Trauma within One Year</i>	
<i>Işın GENÇAY, Gülçin AYDIN</i>	225-232
OPERASYON PLANLANAN HASTALARDA ANESTEZİ İLE İLGİLİ FARKINDALIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ <i>Assessment of Anesthesia Awareness in Patients Scheduled for Surgery</i>	
<i>Mahi BALCI, Gülhan ÖZDEMİR</i>	233-239
CD44 EXPRESSION IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA: CORRELATION WITH GLEASON GRADES <i>Prostat Adenokarsinomunda CD44 Ekspresyonu: Gleason Derecesi ile Korelasyon</i>	
<i>Erdem BİRGİ, Zeycan Kübra AVŞAROĞLU, Hasanali DURMAZ, Onur ERGUN, Baki HEKİMOĞLU</i>	240-246
POSTOPERATİF PELVİK LENFOSELLERİN GÖRÜNTÜLEME EŞLİĞİNDE PERKÜTAN TEDAVİSİ <i>Imaging-Guided Percutaneous Treatment of Postoperative Pelvic Lymphoceles</i>	
<i>İbrahim Deniz CANBEYLİ, Birhan OKTAŞ, Ozan PEHLİVAN</i>	247-253
HIGH RATES OF REDUCTION IN CONSERVATIVE TREATMENT OF GERIATRIC DISTAL RADIUS FRACTURES <i>Geriatric Distal Radius Kırıklarının Konservatif Tedavisinde Yüksek Redüksiyon Oranları</i>	
<i>Gül DOĞAN, Güvenç DOĞAN</i>	254-262
STATISTICAL ANALYSIS OF COVID-19 PUBLICATIONS IN THE FIELDS OF PEDIATRICS <i>Pediatric Alanında COVID-19 Yayınlarının İstatistiksel Analizi</i>	
<i>İbrahim Deniz CANBEYLİ, Caner BAYSAN, Ozan PEHLİVAN</i>	263-270
LOW LOSS OF REDUCTION RATES IN PEDIATRIC DISTAL RADIUS FRACTURES WITH CONSERVATIVE TREATMENT <i>Konservatif Tedavi ile Pediatric Radius Distal Uç Kırıklarında Düşük Redüksiyon Kaybı</i>	
<i>Salim NEŞELİOĞLU, Almila ŞENAT, Esra FIRAT OĞUZ, Murat ALIŞIK, Özcan EREL</i>	271-280
A NOVEL AND SEMIAUTOMATED ASSAY FOR THIOL OXIDATIVE STRESS INDEX: TOSI <i>Tiyol Oksidatif Stres İndeksi için Yeni ve Yarı-Otomatik Bir Test: TOSI</i>	
<b>DERLEME</b>	
<i>Dilek HANÇERLİOĞULLARI, Ali ERDEMİR</i>	281-287
REJENERATİF ENDODONTİDE İSKELE BİYOMATERYALLERİ <i>Scaffolding Biomaterials in Regenerative Endodontics</i>	

# İÇME-KULLANMA SULARI RİSK ALGISI (İKSURA) ÖLÇEĞİNİN GELİŞTİRİLMESİ, GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI: KÖY MUHTARLARI ÖRNEĞİ

*Development, Validity and Reliability Study of Risk Perception (RPDUW) Scale of Drinking-Using Waters: The Case of Village Heads*

İnci ARIKAN<sup>1</sup>, Melike TELLİOĞLU<sup>2</sup>, Ömer Faruk TEKİN<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D., KÜTAHYA, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, “içme-kullanma suları risk algısı (İKSURA)” ölçeğinin oluşturulması, geçerlilik-güvenirlilik analizlerinin yapılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma, Nisan-Haziran 2019 tarihleri arasında yürütülen metodolojik türde bir çalışmadır. Çalışma için örneklem sayısının ölçekteki soru sayısının 20 katı olması planlandı ve en az 200 kişi olarak belirlendi. Kütahya il merkezi ile rastgele seçilen 3 ilçeye bağlı 234 köy muhtarı çalışmaya katılmıştır. Hazırlanan anket form ile çalışma verileri toplandı. Anket formun ilk bölümünde katılımcıların sosyodemografik özellikleri, ikinci bölümde “İKSURA” ve “Sağlık Algısı Ölçeği (SAÖ)” soruları yer aldı. İKSURA ölçeği soruları literatür taranarak oluşturulan, Likert tipi 8 adet soruyu içermektedir. Veriler SPSS programında değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışma yaş ortalaması 48.31±9.49 (min:25-max:75) olan 234 erkek katılımcıda gerçekleştirildi. İKSURA ölçeğinin puan ortalaması 27.94±8.72 (min:8-max:40) idi. KMO katsayısı 0,792 ve Barlet test sonucu ileri düzeyde ( $X^2=810,23$ ;  $p=0,001$ ) anlamlı bulundu. Faktör analizine göre tek boyutlu yapıda açıklanan varyans %63,9 olup, ölçekteki 8 maddenin faktör yüklerinin 0,46-0,84 arasında değiştiği saptandı. Eş zamanlı ölçüt geçerliliğini test etmek için SAÖ ile İKSURA ölçeği puanları arasında pozitif korelasyon olacağı hipotezi öngörüldü. İKSURA ölçeği puan ort ile SAÖ puanları arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r: 0,352$   $p<0,001$ ). İç tutarlılık-Cronbach's alpha 0,820 bulundu.

**Sonuç:** İKSURA ölçeğinin geçerli ve güvenilir bir ölçek olarak kullanılabilmesi kanıtlanmış olmasına rağmen, daha büyük ve farklı örneklem gruplarında uygulanmasının yararlı olacağı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** İçme suyu, risk algısı, geçerlik, güvenirlik

**Objective:** This aim of the study is to establish the risk perception scale for drinking-using water (RPDUW) and to make the validity-reliability analysis.

**Material and Methods:** This is a methodological study conducted between April and June 2019. The sample size was planned to be 20 times the number of questions on the scale and was determined to be at least 200 people. The city center in Kutahya and 234 village headmen from 3 randomly selected districts were included in the study. Study data were collected with the questionnaire form. In the first part of the questionnaire, the socio-demographic characteristics of the participants and in the second part, “RPDUW” and “Health Perception Scale (HPS)” questions were included. The RPDUW scale questions consist of 8 Likert-type questions that were created by searching the literature. The data were evaluated by the SPSS program.

**Results:** The study included 234 male participants with a mean age of 48.31 ± 9.49 years. The mean score of the RPDUW scale was 27.94 ± 8.72 (min: 8-max: 40). KMO coefficient was 0.792 and Bartlett test result was found to be highly significant ( $X^2=810,23$ ;  $p=0,001$ ). According to factor analysis, the variance explained in the one-dimensional structure was 63.9% and the factor loadings of the 8 items in the scale varied between 0.46-0.84.

In order to test concurrent criterion validity, a positive correlation between HPS and RPDUW scale scores was predicted. A positive correlation was found between the mean score of RPDUW and mean SAÖ scores ( $r: 0.352$   $p < 0.001$ ). Internal consistency-Cronbach's alpha was found 0.820.

**Conclusion:** Although it has been proved that the RPDUW scale can be used as a valid and reliable scale, it can be said that it will be useful to apply it in larger and different sample groups.

**Keywords:** Drinking water, risk perception, validity, reliability

\* Çalışma sonuçları “3. Uluslararası 21. Ulusal Halk Sağlığı kongresinde bildiri olarak gönderilmiştir.



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kütahya SBÜ Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.D., Tavşanlı Yolu, Merkez Kampüs, KÜTAHYA, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** 0274 2652286-1166

**Geliş Tarihi / Received:** 31.10.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0001-5060-7722, <sup>2</sup>0000-0001-8507-3257

**Dr. İnci ARIKAN**

**E-posta / E-mail:** iciarikan@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.08.2020

<sup>3</sup>0000-0002-7150-5933



## GİRİŞ

Temiz içme-kullanma suyuna ulaşım ve su güvenliğinin sağlanması, su kalitesinin artırılması insani gelişme ve sağlık için esastır (1). Suyun sağlıklı şartlarda depolanması, şebeke bütünlüğün tam olarak sağlanması ve dışarıdan kontaminasyonun engellendiği su dağıtım şebekelerinin kullanılması güvenli suya erişim için önemlidir (2,3). Sağlıklı içme ve kullanma suyu temininden, 5216 sayılı Büyükşehir Belediye Kanunu ve 5393 sayılı Belediyeler Kanuna göre belediye mücavir alanlarında belediyeler; 5302 sayılı İl Özel İdaresi Kanuna göre belediye mücavir alanları dışında İl ve İlçe Özel İdareleri sorumludur. Köylerde ise içme ve kullanma suları ile ilgili sorumluluk, 442 sayılı Köy Kanunu'nda köy muhtarlarına verilmiştir (4,5).

Kişilerin sağlık riski algısı, maruz kaldıkları veya kalabilecekleri tehlikelere ilişkin yaptığı değerlendirmeler ile toplumsal faktörler ve sağlık bilgi düzeyi ile yakından ilişkilidir.<sup>6</sup> Özellikle temiz içme suyu, sanitasyon ve hijyen davranışlarının benimsenmesinde sağlık risk algısı önemli motivasyon faktörüdür (6,7). İçme suyu riskinin algılanması ile gerçek sağlık riski arasındaki korelasyonun kurulamaması, güvenli olmayan su kaynaklarının aşırı kullanılmasına neden olabilir (7-9). Bununla birlikte risk algısının insan sağlığına etkisini anlamak, içme suyu risk yönetimi ve iletişimini iyileştirmede çok önemli ve etkili bir faktör olabilir.<sup>7</sup> Bölgesel projeler ve sağlığın geliştirilmesi uygulamaları için özellikle köylerde içme kullanma sularından sorumlu olan köy muhtarlarının, içme kullanma suları hakkındaki bilgi düzeyleri ve algılarının standart bir ölçek ile değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, köy muhtarlarının içme-kullanma suları hakkındaki risk algısı, bilgi düzeyleri ve sağlık algısı düzeylerini değerlendirmek ve ileride yapılacak müdahale çalışmalarında kullanılmak üzere "İçme-kullanma suları risk algısı (İKSURA)" ölçeğinin

oluşturulması, geçerlilik-güvenirlilik analizlerinin yapılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma düzeni

Çalışma, Nisan-Haziran 2019 tarihleri arasında yürütülen metodolojik türde bir çalışmadır. Çalışma için örneklem sayısı ölçekteki soru sayısının 20 katı alınması planlandı ve en az 200 kişi olarak belirlendi. Kütahya il merkezi ile rastgele seçilen 3 ilçeye bağlı 234 köy muhtarı çalışmaya katıldı. İl Özel İdaresi ile planlanan bir proje kapsamında köy ziyaretleri yapılarak, yerinde bulunamayan muhtarlara ise telefon ile ulaşılarak çalışma tamamlandı. İl Özel İdaresi ve etik kurul izinleri (*KSBÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulu; 25.04.2019-2019/05*) alınmıştır.

Hazırlanan anket formu ile çalışma verileri toplandı. Anket formunun ilk bölümünde katılımcıların sosyodemografik özellikleri, ikinci bölümde "İKSURA" soruları ve "Sağlık Algısı Ölçeği (SAÖ)" soruları yer almaktadır. İçme kullanma suları hakkında genel bilgi-risk algısı soruları, araştırmacılar tarafından literatür (2-5,10) taranarak oluşturulan, 8 adet soruyu içermektedir. Sorular "çok katılıyorum (5)", "Katılıyorum (4)", "Kararsızım (3)", "Katılmıyorum (2)", "Hiç katılmıyorum (1)" şeklinde cevaplanmaktadır. İKSURA ölçeğinden alınabilecek en az puan 8, en çok puan 40'dır. Yüksek puanlar İKSURA'nın iyi olduğunu göstermektedir. 10 kişilik bir grupta yapılan ön denemede tüm katılımcılar ölçek sorularının açık, anlaşılır ve sorunsuz olduğunu belirtti. Ölçeğin zamana göre değişmezliğini test etmek amacıyla ölçek uygulanmasından 15 gün sonra çalışma grubundaki 30 kişiye tekrar ölçek uygulandı. Eş zamanlı ölçüt geçerliliğini test etmek için SAÖ ile İKSURA ölçeği puanları arasında pozitif korelasyon olacağı hipotezi öngörüldü.

### Sağlık Algısı Ölçeği

Diamond ve arkadaşları tarafından 2007 yılında geliştirilmiş, likert tipi bir ölçektir (11). Ölçeğin 15 maddesi ve “Kontrol odağı”, “Öz farkındalık”, “Kesinlik” ve “Sağlığın önemi” başlıklı dört alt faktörü bulunmaktadır. Ölçekteki her bir madde “Çok katılıyorum (5)”, “Katılıyorum (4)”, “Kararsızım (3)”, “Katılmıyorum (2)”, “Hiç katılmıyorum (1)” şeklinde cevaplanmaktadır. Ölçekteki olumsuz ifadeler ters puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en az puan 15, en çok puan 75’tir. Kontrol odağı, Öz farkındalık, Kesinlik, Sağlığın önemi alt ölçeklerinden sırasıyla alınabilecek en düşük puanlar 5, 3, 4, 3, en yüksek puanlar ise 25, 15, 20, 15’tir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Kadioğlu ve Yıldız tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Cronbach alfa:0.70 bulunmuştur (12).

### İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde SPSS programı kullanıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Yapı-kavram geçerliliği için faktör analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Ölçeğin güvenilirliğini değerlendirmek için madde toplam puan korelasyonu, iç tutarlılık (Cronbach alfa) ve test-tekrar test korelasyonu (wilcoxon signed rank test) kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışma yaş ortalaması 48.31±9.49 (min:25-max:75) olan 234 erkek katılımcıda gerçekleştirildi. İKSURA ölçeğinin puan ortalaması 27.94±8.72 (min:8-max:40) idi. İlk-orta öğrenim düzeyine sahip olan katılımcıların puan ortalaması (27.39±8.71), lise ve üstü öğrenimlilerden (29.79±8.29) düşük olup istatistiksel

olarak bir fark bulunamadı (p:0.07). Muhtarların %69’u depo suyunun klorlanması gerektiğini, %54’ü düzenli klorlama işleminin köyündeki depoda yapıldığını bildirmiştir. Muhtarlar su kirliliği kaynaklarını %34.6 toprak, %10.3 tarım ilaçları, %8.1 fabrika atıkları, %5.1 insan atıkları %6 hayvan ölü-atıkları, %16.2 birden fazla neden ve %19.7 fikrim yok olarak belirtmiştir (Şekil 1).

### Geçerlilik Analiz Sonuçları

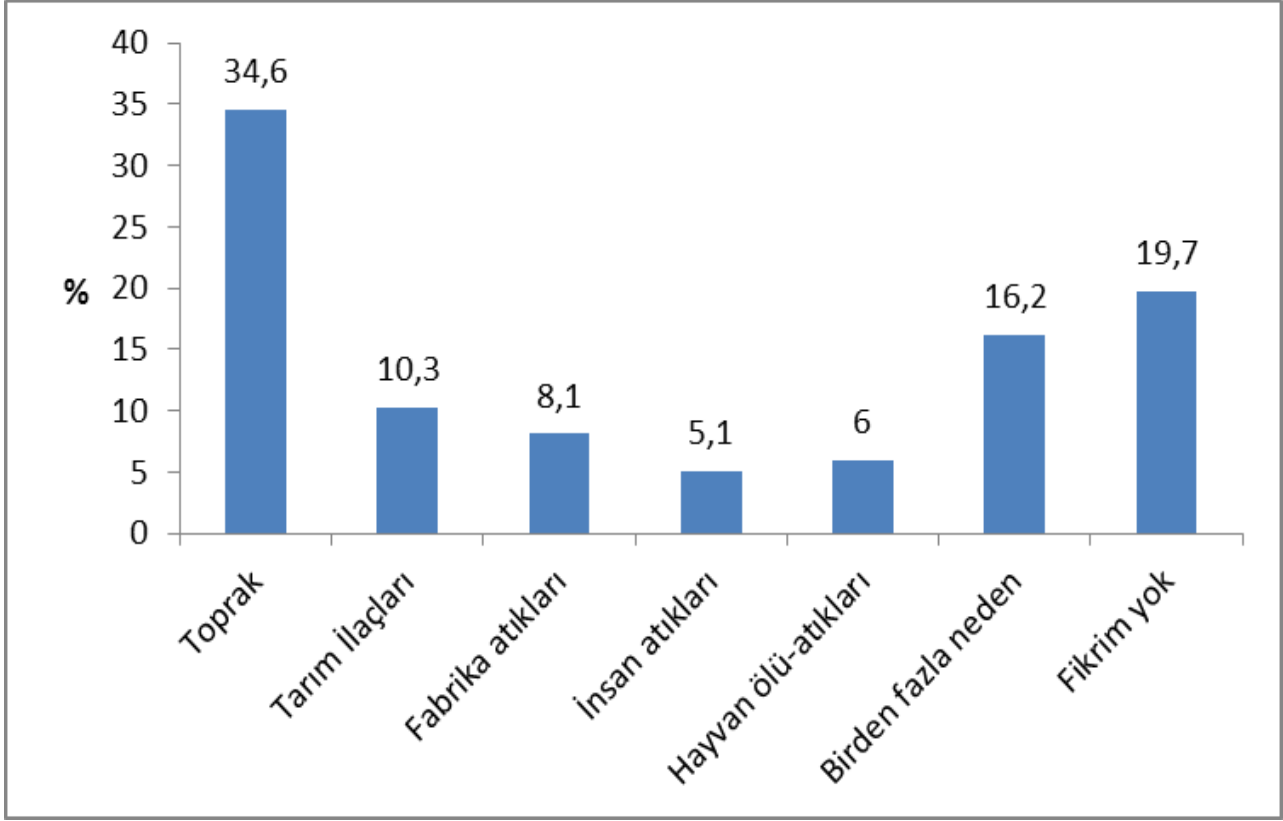
Ölçeğin yapı-kavram geçerliliğinin incelenmesi için doğrulayıcı faktör analizi yöntemi kullanıldı. KMO katsayısı 0,792 ve Barlet test sonucu ileri düzeyde ( $X^2=810,23$ ;  $p=0,001$ ) anlamlı bulundu. Faktör analizine göre tek boyutlu yapıda açıklanan varyans %63,9 olup, ölçekteki 8 maddenin faktör yüklerinin 0,46-0,84 arasında değiştiği saptandı.

Eş zamanlı ölçüt geçerliliğini test etmek için öngörülen hipotez kabul edildi. İKSURA ölçeği puan ortalaması ile SAÖ puanları arasında pozitif korelasyon bulundu ( $r: 0,352$ ;  $p<0,001$ ).

### Güvenilirlik Analiz Sonuçları

İç tutarlılık-Cronbach’s alpha:0.820 bulundu. Zamana göre değişmezliğin incelenmesi için; Katılımcıların ilk görüşmedeki ölçek puan ortalaması (27.94±8.72) ile tekrar görüşmedeki puan ortalaması (27.89±8.62) arasında fark bulunamadı ( $Z:-0.905$ ;  $p:0.366$ ). Test ve tekrar test arasında pozitif korelasyon vardı ( $r: 0.897$ ;  $p<0.001$ ).

Ayrıntılı Güvenirlik Analizi Sonuçları Tablo 1’de sunuldu. Ölçekte yer alan 8 sorunun madde toplam korelasyonlarının 0.34 ila 0.70 arasında değiştiği bulundu. Maddelerden herhangi biri çıkarıldığında Cronbach alpha katsayısının anlamlı düzeyde değişmediği 0.77-0.82 arasında olduğu saptandı (Tablo 1).



Şekil 1: Muhtarların su kirliliği kaynakları hakkındaki görüşleri

Tablo 1: Güvenirlilik analiz sonuçları

	Faktör yükleri	Madde-toplam korelasyon katsayısı	Madde çıkarıldığında Cronbach alfa değeri
1. Su bulanık ise içmek güvenli değildir	0.71	0.52	0.80
2. Kirli suyu tüketmek sağlığımıza zarar verir	0.75	0.57	0.79
3. Musluk suyunu arıtma aletleriyle arıtarak içmek daha güvenli olabilir.	0.46	0.34	0.82
4. Kaynağını bilmediğimiz su berrak/temiz olsa bile insan sağlığı açısından güvenli olmayabilir	0.57	0.44	0.81
5. Suyun kimyasal maddeler içerdiği biliniyorsa içmek güvenli değildir	0.83	0.70	0.77
6. Kirli sular hastalık bulaştırır	0.84	0.70	0.78
7. Klor kokusu /tadı olan klorlu suyun içilmesi güvenlidir	0.49	0.39	0.82
8. Eğer musluk suyu kaynağından gelen yabancı maddeler içeriyorsa içmek güvenli değildir	0.82	0.69	0.78

## TARTIŞMA

Kırsal alanlarda yaşayan her bir bireyden su kalitesi ve risk algısı konusunda güvenilir veriler toplamak, lojistik açıdan karmaşık, maliyetli ve zaman alıcı olsa da bu veriler su kalitesi risk yönetiminde öncelikleri belirlemede gerekli olup çevre sağlığı uygulamaları için faydalıdır (13). İçme suyu risk algılamasına katkıda bulunan faktörler ise karmaşık olup toplum yapısı, kültür, bilgi, inanış, demografik yapı, kurumlar arası iletişim gibi çoğu özelliğe göre değişkenlik göstermektedir (14,15). Aynı zamanda yaşanan bölgede sular hakkında öğrenilen bilgiler ve algılar kişiler arası iletişim ile şekillenebilmektedir. Bu durumda sağlık otoritesi dışında köy muhtarlarının su güvenliği hakkındaki görüşlerinin kişilerin su kullanımı ve tercihleri konusunda daha önemli bir belirleyici olabildiği bazı çalışmalarda öngörülmektedir (7,8,14,16). Bu nedenle muhtarların bilgi düzeyleri ve risk algılarının değerlendirilmesi çevre sağlığı uygulamalarını hızlandırmak açısından önemlidir. Bu uygulamalarda kullanılmasını öngördüğümüz İKSURA ölçeğinin geliştirilip, geçerlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla bu çalışma planlandı.

Ölçeğin yapı geçerliğini belirlemek amacıyla yapılan faktör analizi sonuçları uygun bulunmuş ve ölçek tek boyutlu bir yapı göstermiştir. Bu yapının toplam varyansın %63.9'nu açıklaması oldukça kabul edilir bir değerdir (17,18). Diğer yandan bir ölçeğin yapı geçerliğini belirleme sürecinin bilimsel kuram geliştirme süreciyle aynı olduğu tanımlanmış, sınanabilir hipotezler çıkarmak ve bu hipotezlerin istatistiki değerlendirmesiyle yapı geçerliğinin test edilebileceği bildirilmektedir. Kurduğumuz hipotezin sınamasını yaptık ve istatistiksel değerlendirme ile doğrulamış olduk.

İçme suyu risklerinin algılanamaması güvenli olmayan su kaynaklarının aşırı kullanılmasına neden olabilir.<sup>7</sup>Aksine, güvensiz olarak algılanan güvenli içme suyunun kullanılması ise, alternatif güvenli

olmayan su kaynaklarının tüketimini artırabilir (19). Kişilerdeki İKSURA seviyesinin yetersiz olması, düşük sağlık bilgisi ve olumsuz sağlık çıktılarıyla ilişkili olup, sağlık durumunda bozulmaya neden olabilmektedir (20). Çalışmamızda İKSURA ölçeği ile SAÖ arasında pozitif korelasyon mevcuttu, İKSURA yüksek olanlarda sağlık algısı da yüksekti.

Güvenirlilik, ölçme aracının ölçmek istediği özelliği ne derece doğru ölçtüğü ve birbiri ile tutarlı ölçme sonuçları verebilme gücü olarak tanımlanmaktadır. Bir ölçme aracının güvenirliliği için iki temel ölçüt aranır. İlki aynı zamanda elde edilen cevaplar arasında da tutarlılık olarak açıklanmaktadır. Bunun için güvenirlilik katsayısı Cronhbach alfa değerinin >0.60 olması istenilmektedir. İkinci ölçüt, değişik zamanlarda elde edilen cevaplar arasında tutarlılık olmasıdır (20,21). Çalışmamızda İKSURA Cronbach alfa 0.820 ve test-tekrar test puanları arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca test maddelerinden alınan puanlar ile testin toplam puanı arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla madde-toplam puan korelasyonunun da önemli olduğu, bu korelasyonun pozitif ve yüksek olması (0.20'nin üstünde), maddelerin benzer davranışları örneklediğini ve testin iç tutarlılığının yüksek olduğunu gösterdiği bildirilmektedir (22). İKSURA ölçeğinin madde-toplam puan korelasyon katsayıları 0.34 ile 0.70 arasında değişmekteydi.

Sonuç olarak, İKSURA ölçeğinin geçerli ve güvenilir bir ölçek olarak kullanılabileceği kanıtlanmış olmasına rağmen, daha büyük ve farklı örneklem gruplarında uygulanmasının yararlı olacağı söylenebilir. Bölgesel projelerde toplumun içme kullanma suları hakkındaki bilgi düzeyleri ve algılarını belirlemek için bu ölçeğin kullanılması ile müdahale çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesinin kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

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

*Etik Kurul Onayı:* KSBÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; 25.04.2019-2019/05.



## KAYNAKLAR

1. WHO. Water safety and quality. Available at: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/water-quality/en/](https://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/en/) Available date:02.03.2019.
2. The United Nations World Water Development Report 2015. Water for a sustainable world. Available at: [http://www.unesco-ih.org/sites/default/files/wwdr\\_2015.pdf](http://www.unesco-ih.org/sites/default/files/wwdr_2015.pdf) Available date:02.04.2019.
3. Water Safety Plans Report 2005. Available at: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/wsp170805.pdf](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/wsp170805.pdf) Available date:02.04.2019.
4. Bulut YE, Evcil Ü, Adıktı S, Kökel M. Bitlis ili köy muhtarlarının klorlama ile ilgili bilgi düzeyi ve farkındalık durumlarının belirlenmesi. Türk Hij Den Biyol Derg. 2017;74(Ek-1):95-100.
5. Halk Sağlığının Korunmasına Yönelik Su alanındaki Mevzuatın Uyumlaştırılması ve Uygulanmasında Sağlık Bakanlığının Güçlendirilmesi Eşleştirme Projesi. İçme Suları Rehber Kitabı 2008. Erişim tarihi: 21.02.2019:[https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cevre-sagligi/1-suguvenligi/Kitaplar/Icme\\_Sulari\\_Rehber\\_Kitabi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cevre-sagligi/1-suguvenligi/Kitaplar/Icme_Sulari_Rehber_Kitabi.pdf).
6. Carmen A, Lisa F, Samuel G, Argaw A, Jane B, Ryan C, Jamie B. Health risk perceptions are associated with domestic use of basic water and sanitation services-evidence from rural Ethiopia. Int J Environ Res Public Health 2018;15(10):2112. Doi: 10.3390/ijerph15102112
7. Lorelei F, Cheryl W, Javier S, Lalita B. Risk perception and human health risk in rural communities consuming unregulated well water in Saskatchewan, Canada. Risk Anal. 2019. Doi:10.1111/risa.13335.
8. Chen H, Zhang Y, Ma L, Liu F, Zheng W, Shen Q et al. Change of water consumption and its potential influential factors in shanghai: A cross-sectional study. BMC Public Health 2012;12(1):450. Doi:10.1186/1471-2458-12-450.
9. Hynds PD, Misstear BD, Gill LW. Unregulated private wells in the Republic of Ireland: Consumer awareness, source susceptibility and protective actions. J Environ Manage. 2013;127:278-88.
10. Anadu EC, Harding AK. Risk perception and bottled water use. Journal AWWA. 2000;92(11):82-92.
11. Diamond JJ, Becker JA, Arenson CA, Chambers CV, Rosenthal MP. Development of a scale to measure adults' perceptions of health: Preliminary findings. Journal of Community Psychology. 2007;35(5):557-61.
12. Kadioğlu H, Yıldız A. Sağlık Algısı Ölçeği'nin Türkçe çevriminin geçerlilik ve güvenilirliği. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2012;32(1):47-53.
13. Jessica C, Wedgworth JB, Pauline J, Julie BO, Mark E, Rick F, Christine ES. Associations between perceptions of drinking water service delivery and measured drinking water quality in rural Alabama. Int J Environ Res Public Health. 2014;11:7376-92.
14. Dupont D, Waldner, C, Bharadwaj L, Plummer R, Carter B, Cave K et al. Drinking water management: Health risk perceptions and choices in First Nations and non-First Nations communities in Canada. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(6):5889-5903.
15. Dettori M, Piana A, Castiglia P, Loria E, Azara A. Qualitative and quantitative aspects of drinking water supply in Sardinia, Italy. A descriptive analysis of the ordinances and public notices issued during the years 2010-2015. Ann Ig. 2016;28(4):296-303.
16. Rundblad G, Knapton O, Hunter PR. The Causes and circumstances of drinking water incidents impact consumer behaviour: comparison of a

- routine versus a natural disaster incident. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:11915-11930.
17. Ercan İ, Kan İ. Ölçeklerde güvenilirlik ve geçerlik. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;30(3):211-16.
18. Polit DF, Beck CT. The content validity index: Are you sure you know what's being reported? Critique and recommendations. *Res Nurs Health*. 2006;29(5):489-97.
19. Onufrak SJ, Park S, Sharkey JR, Merlo C, Dean WR, Sherry B. Perceptions of tap water and school water fountains and association with intake of plain water and sugar sweetened beverages. *J Sch Health*. 2014;84(3):195-204.
20. Kılıc S. Cronbach'ın alfa güvenilirlik katsayısı. *Journal of Mood Disorders (JMOOD)* 2016;6(1):47-8.
21. Streiner D. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess*. 2003;80:99-103.
22. Wilson N & McClean S. Questionnaire design: A practical introduction. University of Ulster.1994. Accessed date: 02.01.2019: [http://www.stats.gla.ac.uk/cti/activities/reviews/95\\_08/question\\_design.html](http://www.stats.gla.ac.uk/cti/activities/reviews/95_08/question_design.html).

## ERİTROSİT SEDİMENTASYON HIZI TESTİNİN TEKRARLANABİLİRLİK PERFORMANSININ ARAŞTIRILMASI

### *Investigation of The Repeatability Performance of Erythrocyte Sedimentation Rate Test*

Fatih KARA<sup>1</sup>, Ergin TAŞKIN<sup>2</sup>, Seda ÇELİK<sup>3</sup>, Duygu Mine YAVUZ<sup>4</sup>, Veysel TAHİROĞLU<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>KAÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D., KARS, TÜRKİYE

#### ÖZ

#### ABSTRACT

**Amaç:** Laboratuvarlarda, eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) testinin çeşitli sebeplerle tekrarlanması gerekebilmektedir. Bu çalışmanın amacı, sedimantasyon tüplerinde ilk ölçümü takiben yapılan farklı altüst etme işlemlerinden sonra ölçülen ESR değerlerini karşılaştırarak, ESR testinin tekrarlanabilirlik performansını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Klinik biyokimya laboratuvarımıza aynı gün analiz için gelen 37 numuneye ait sedimantasyon tüpleri, ilk ölçümü takiben, önce çok hafifçe ve bir defaya mahsus olmak üzere altüst edildi ve ikinci okuma yapıldı. Ardından, tüpler iyice ve defalarca altüst edilerek üçüncü okuma gerçekleştirildi.

**Bulgular:** İlk ve ikinci ölçüm arasındaki ICC (sınıf içi korelasyon katsayısı) değeri 0.868; ilk ve üçüncü ölçüm arasındaki ICC değeri ise 0.927 idi. Üçüncü ölçümlerde, ikinci ölçümlerdekine göre, ilk ölçümle daha iyi bir uyum vardı.

**Sonuç:** ESR tahlilinin tekrar çalışılması gereken durumlarda, sedimantasyon tüpleri iyice ve birkaç defa altüst edilmelidir. Bununla birlikte, söz konusu uygulamaya rağmen, ölçümler arasındaki uyum istenen seviyede olmayabilir.

**Objective:** In laboratories, the erythrocyte sedimentation rate (ESR) test may need to be repeated for various reasons. The aim of this study was to evaluate the repeatability performance of the ESR test by comparing the ESR values measured after different mixing procedures following the first measurement in sedimentation tubes.

**Material and Methods:** The sedimentation tubes of 37 samples, which were brought to our clinical biochemistry laboratory for analysis on the same day, were first inverted very lightly and only once after the first measurement, and the second reading was performed. Then, the third reading was performed by inverting the tubes thoroughly and repeatedly.

**Results:** While the ICC (intraclass correlation coefficient) value between the first and second measurements was 0.868, the ICC value between the first and third measurements was 0.927. In the third measurement, there was a better agreement with the first measurement compared to the second measurement.

**Conclusion:** In cases where the ESR assay needs to be repeated, sedimentation tubes should be inverted thoroughly and repeatedly. However, despite this application, the compatibility between measurements may not be at the desired level.

**Anahtar Kelimeler:** Eritrosit sedimantasyon hızı, tekrarlanabilirlik, güvenilirlik

**Keywords:** Erythrocyte sedimentation rate, repeatability, reliability



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

KAÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D., KARS, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** 05435826836

**Geliş Tarihi / Received:** 07.10.2019

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-9729-5380, <sup>2</sup>0000-0002-1883-6055

<sup>3</sup>0000-0003-3516-5561

**Dr. Fatih KARA**

TÜRKİYE

**E-posta / E-mail:** fatihkara65@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.08.2020

<sup>3</sup>0000-0003-2055-3537, <sup>4</sup>0000-0002-0425-0766

## GİRİŞ

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), dikey bir tüpte eritrositlerin saatteki çökme mesafesi (mm/saat) olarak tanımlanabilir (1). ESR, enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz inflamatuvar durumlar, maligniteler ve hatta psikiyatrik bozukluklar gibi hastalıklarda, şüpheli tanıyı desteklemek, hastalığın şiddetini ve seyrini tahmin etmek için kullanılabilen bir laboratuvar testidir (2-4). Başlıca iki faktör ESR'yi etkiler: (i) Membranları negatif yüklü olan eritrositlerin birbirlerini itme kuvvetini azaltan fibrinojen ve immunoglobulinler gibi pozitif yüklü plazma proteinleri ve (ii) hematokrit gibi eritrositer parametreler (1, 2). ESR üç aşamada gerçekleşen bir süreçtir (Şekil 1): (i) rulo oluşum fazı, (ii) sfer oluşum fazı (iii) çökme fazı (5). Rulo oluşumu ve sfer oluşumu sırasında herhangi bir çökme gerçekleşmez ve ESR tahlilinin çeşitli sebeplerle tekrarlanması durumunda (sonucun klinik tablo ile örtüşmemesi nedeniyle testin tekrarlanması, ilk okumanın sonuç vermemesi, ESR tüpünün stant üzerinde unutulması, şüpheli bulanıklık yüzünden çökme çizgisinin tam olarak ayırt edilememesi vb.) eğer altüst etme işlemi yetersiz kalırsa, bu aşamalar atlanabilir ve süreç doğrudan çökme fazıyla başlayabilir (5). Bu da olduğundan daha yüksek ESR değerlerinin ölçülmesi anlamına gelecektir. Bu çalışmanın amacı, ilk ölçümü takiben yapılan farklı altüst etme işlemlerinden sonra ölçülen ESR değerlerini karşılaştırarak, ESR testinin tekrarlanabilirlik performansını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için fakültemiz yerel etik kurulundan gerekli onay alındı (*Kafkas Üniversitesi Etik Kurulu; 29.05.2019-07*). ESR ölçümleri 20 Haziran 2019 tarihinde klinik biyokimya laboratuvarımıza analiz için gelen 37 numune ile gerçekleştirildi. Analizler için SDM-100 cihazı (Berkhun, Türkiye) kullanıldı. Hastaya raporlanan ilk ölçümü takiben, önce tüp çok

hafifçe ve bir defaya mahsus olmak üzere altüst edildi ve ikinci okuma yapıldı. Ardından, tüp iyice ve defalarca alt üst edilerek üçüncü ölçüm gerçekleştirildi. Tüm ölçümler sıcaklık takibi yapılan bir laboratuvar biriminde, sarsıntıdan uzak bir zeminde, aynı oda sıcaklığında ( $\sim 22$  °C'de), aynı teknik personel tarafından ve kan alımını takiben toplam 4 saatlik süre içerisinde gerçekleştirildi. Numunelerde ölçüm öncesi pıhtı ve hava kabarcığı, ölçüm sonrası hemoliz olmamasına dikkat edildi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20 (IBM, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Ölçümler arasında anlamlı bir fark olup olmadığını tespit etmek için, gruplar bağımlı olduğundan ve veriler normal dağılmadığından dolayı Friedman testi kullanıldı. Bu teste göre, gruplar arasında anlamlı farklılık görüldüğünden, daha sonra, Wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Bonferroni düzeltmesine göre; anlamlılık düzeyi  $0,05/3=0,016$  olarak kabul edildi. İkinci ve üçüncü ölçüm ile ilk ölçüm arasında intraclass correlation coefficient (ICC) değerleri hesaplanarak, bunlara ilişkin korelasyon eğrileri çizildi. Bland-Altman grafikleri ise Medcalc (MedCalc Software, Belçika) programı ile oluşturuldu.

## BULGULAR

İlk ve ikinci ölçüm arasındaki ICC değeri 0,868; ilk ve üçüncü ölçüm arasındaki ICC değeri ise 0,927 idi. Üçüncü ölçümlerde, ikinci ölçümlerdekine göre, ilk ölçümle daha iyi bir korelasyon vardı (Şekil 2). İkinci ölçüme (x) karşı, ikinci ve birinci ölçümler arasındaki farkı (y) gösteren Bland-Altman grafiğinde (Şekil 3.A.), alt ve üst limitler, sırasıyla, -13,4 (%95 güven aralığı -18,3 ila -8,5) ve 20,0 (%95 güven aralığı 15,2 ila 24,9) idi. Üçüncü ölçüme (x) karşı, üçüncü ve birinci ölçümler arasındaki farkı (y) gösteren Bland-Altman grafiğinde ise (Şekil 3.B.), alt ve üst limitler,

sırasıyla, -14,0 (%95 güven aralığı -17,4 ila -10,6) ve 8,9 (%95 güven aralığı 5,6 ila 12,3) idi.

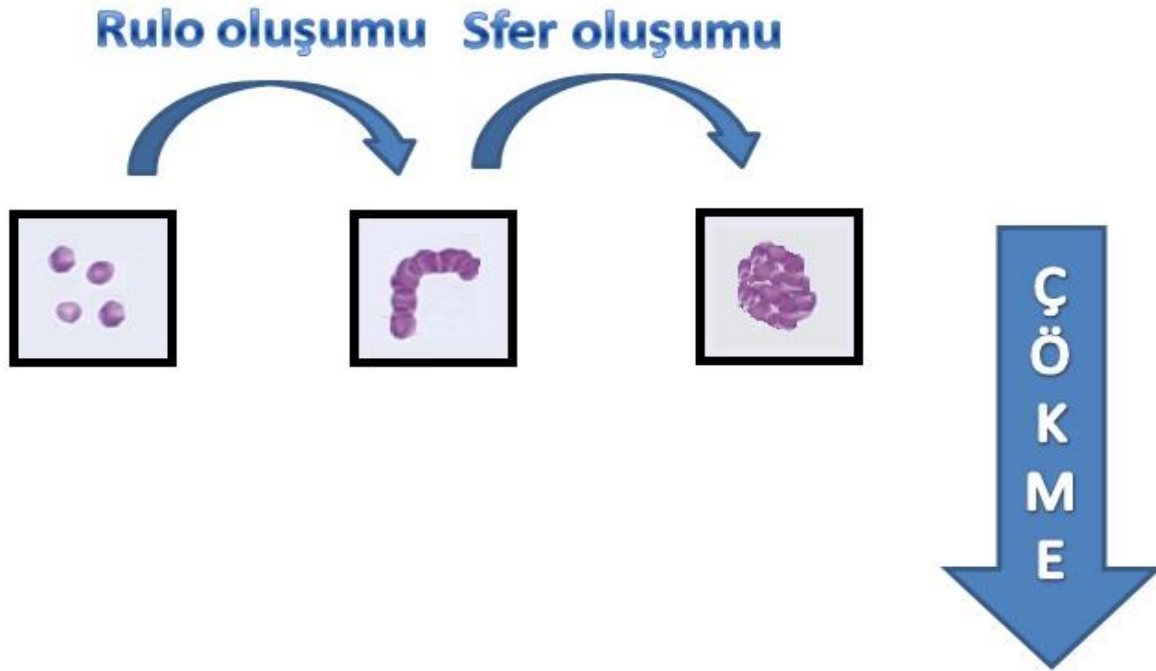
Ölçümler arasında Friedman testine göre anlamlı farklılık vardı ( $p=0,000$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda; ilk ölçümle ikinci ölçüm arasında

anlamlı farklılık varken ( $p=0,002$ ), ilk ölçümle üçüncü ölçüm arasında Bonferroni düzeltmesine göre anlamlı farklılık görülmedi ( $p=0,031$ ). Ölçümlere ait ortalama, standart sapma (SD), ortanca, minimum ve maksimum değerler Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Eritrosit sedimentasyon hızı ölçümlerine ait ortalama, standart sapma (SD), ortanca, minimum ve maksimum değerler.

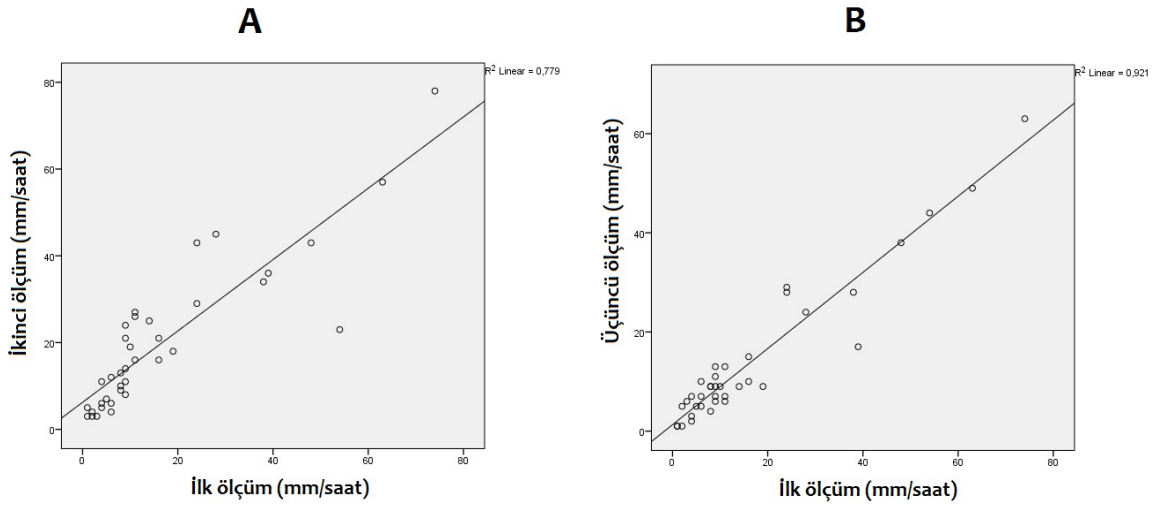
	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-max)	p*
Birinci ölçüm (mm/saat)	16,6 $\pm$ 18,1	9 (1-74)	
İkinci ölçüm (mm/saat)	19,9 $\pm$ 16,8	16 (3-78)	0,002
Üçüncü ölçüm (mm/saat)	14,0 $\pm$ 14,5	9 (1-63)	0,031

\*ilk ölçüm sonucuna göre

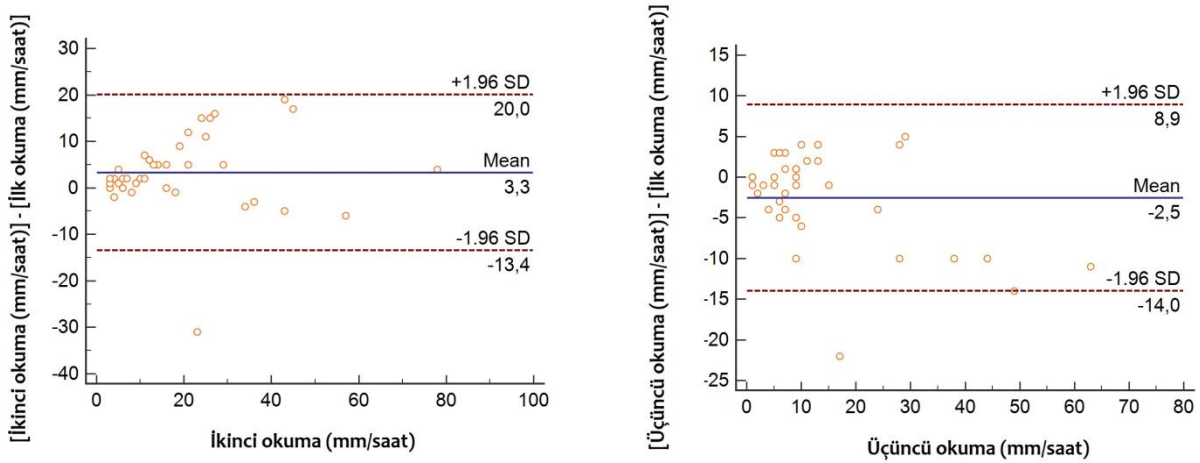


**Şekil 1:** Eritrosit sedimentasyon hızını belirleyen sürecin başlıca aşamaları.





Şekil 2: A. İlk ve ikinci ölçüm arasındaki korelasyon grafiği. B. İlk ve üçüncü ölçüm arasındaki korelasyon grafiği. İkinci ölçümde sedimentasyon tüpleri bir kez ve hafifçe; üçüncü ölçümde ise birkaç kez ve iyice altüst edilmiştir.



Şekil 3: A. Üçüncü ölçüme (x) karşı, üçüncü ve birinci ölçümler arasındaki farkı (y) gösteren Bland-Altman grafiği. B. İkinci ölçüme (x) karşı, ikinci ve birinci ölçümler arasındaki farkı (y) gösteren Bland-Altman grafiği.

## TARTIŞMA

ESR, özellikle kronik hastalıkların tanı ve takibinde yaygın bir şekilde kullanılan önemli bir hematolojik testtir (6,7). Laboratuvarlar arasında ESR ölçümleri açısından geniş bir varyasyon olabileceği ve testin tekrar üretilebilirliğinin iyi olmadığı öteden beridir bilinmektedir (8-12). Bu durum, bir ölçüde testin hassas doğasıyla açıklanabilir. ESR değeri, birbirini takip eden üç aşamalı bir sürecin sonunda elde edilir ve her bir aşama birçok faktör tarafından etkilenir. (5,13).

Eritrositler, önce rulo ardından uniform sferler oluşturduktan sonra çökmeye başlar; yani çökme fazından önce bir bekleme fazı meydana gelir (5). Eğer çökme fazı sırasında sedimentasyon tüpü hafif bir şekilde tersine çevrilecek olursa, ikinci bir bekleme fazı yaşanmaksızın eritrositler aynı hızda çökmeye devam edecektir (5). Bu gözlem, ESR'nin tekrarlanabilirliğinde yaşanan sorunların altında yatan faktörlerden biri olabilir. Yaptığımız çalışmada, ilk ESR ölçümünden sonra iyice altüst edilen tüplerde,

yeterince altüst edilmeyen tüplerdekine göre, yapılan ölçümlerin ilk ölçümle daha uyumlu olduğunu bulduk (Şekil 2). Yeterince altüst edilmeyen tüplerde, ESR değerleri anlamlı şekilde daha yüksekti (Tablo 1). Bland-Altman grafikleri de yeterince altüst edilmeyen tüplerdeki ölçümlerin pozitif yönde nispeten daha büyük bir sapma gösterdiğini doğruladı (Şekil 3). İkinci ölçümlerde görülen yüksek ESR sonuçları, yetersiz karıştırma işlemi sonucu rulo ve sfer oluşum fazlarının atlanarak sürecin doğrudan çökme fazıyla başlamasına bağlanabilir. Bununla birlikte, ikinci ölçümlerde daha yüksek okumaların yanında daha düşük okumalar da söz konusuydu (Şekil 3). Ayrıca, tüplerin yeterince altüst edildiği durumda, her ne kadar ölçüm değerleri arasında Wilcoxon testine göre anlamlı bir farklılık olmasa da ölçümler arası mutlak uyum değeri (ICC) ancak %92,7'ye ulaşabildi. Bu durum, testin tekrarlanabilirliğini etkileyen birden fazla faktörün mevcudiyetine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, ESR tahlilinin tekrar çalışılması gereken durumlarda, sedimentasyon tüpleri iyice ve birkaç defa altüst edilmelidir. Bununla birlikte, söz konusu uygulamaya rağmen, ölçümler arasındaki mutlak uyum istenen düzeyde olmayabilir. Bu meselenin daha iyi aydınlatılabilmesi için, daha çok sayıda örnekle, daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

*Etik Kurul Onamı:* Kafkas Üniversitesi Etik Kurulu; 29.05.2019-07.

## **KAYNAKLAR**

1. Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(3):ofv098. Doi:10.1093/ofid/ofv098.
2. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WMJ.* 2016;115(6):317-21.
3. Erdoğan Hİ, Atalay E. Relationship between high erythrocyte sedimentation rate and 25-hydroxy vitamin D and C-reactive protein levels. *Sakarya Med J.* 2018;8(4):798-805.
4. Tunç S, Atagün MI, Neşelioğlu S, Bilgin YY, Başbuğ HS, Erel Ö. Ischemia-modified albumin: a unique marker of global metabolic risk in schizophrenia and mood disorders. *Psychiatry and clinical psychopharmacology.* 2019;29(2):123-9. Doi:10.1080/24750573.2018.1517466.
5. Fabry TL. Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood.* 1987;70(5):1572-6.
6. Reinhart WH. Erythrocyte sedimentation rate-more than an old fashion? *Ther Umsch.* 2006;63(1):108-12. Doi:10.1024/0040-5930.63.1.108.
7. Lopic I, Piva E, Spolaore F, Tosato F, Pelloso M, Plebani M. Automated measurement of the erythrocyte sedimentation rate: method validation and comparison. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(9):1364-73. Doi:10.1515/cclm-2019-0204.
8. Landaas S, Juell A. The quality of laboratory analyses in the primary health care. A proficiency survey on hemoglobin, glucose, leucocyte count and sedimentation rate (ESR) measurements. *Scand J Prim Health Care.* 1986;4(3):169-73. Doi:10.3109/02813438609014825
9. Dinant GJ, Knottnerus JA, van Wersch JW, Dolhain JP. Erythrocyte sedimentation; a study of the reproducibility of this test in family practice. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1988;132(15):680-4.
10. Siersema PD, van Eijk HG. The erythrocyte sedimentation rate; a study of the reproducibility of this determination in family practice. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1988;132(24):1126-7.
11. Dinant GJ, Knottnerus JA, van Aubel PG, van Wersch JW. Reliability of the erythrocyte sedimentation rate in general practice. *Scand J Prim Health Care.* 1989;7(4):231-5.

12. Dinant GJ, Knottnerus JA, Van Wersch JW. Blood sample transportation and the erythrocyte sedimentation rate. *J R Coll Gen Pract.* 1989;39(324):302.
13. Lopic I, Piva E, Spolaore F, Musso G, Tosato F, Pelloso M et al. Ves-Matic CUBE 200: is modified Westergren method for erythrocyte sedimentation rate a valid alternative to the gold standard? *J Clin Pathol.* 2019;72(10):716-9. Doi:10.1136/jclinpath-2019-205873.

# DOES THE RESTING TIME AFTER EMERGENCY SPLENECTOMY AFFECT THE FREQUENCY OF POST-SPLENECTOMY INFECTIONS?

## *Post-Splenektomi Enfeksiyon Gelişiminde İstirahat Süresinin Önemi Var mı?*

Aybala YILDIZ<sup>1</sup>, Alp YILDIZ<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

### ABSTRACT

**Objective:** Although many complications may occur after splenectomy, post-splenectomy infection is one of the most frightening complications. Many prophylaxis methods have been used for this condition with very high rates of mortality and morbidity. In this study, we aimed to examine post-splenectomy infectious complications, in the cases in which all the measures were taken.

**Material and Methods:** Thirty-two patients who underwent emergency splenectomy were included in the study. Patients were given a sick leave of 20 days on isolated spleen trauma and at least 20 days for multitrauma patients. It was observed that some of the patients had started to physically heavy work due to socioeconomic reasons despite the sick leave report. A comparison was performed between the patients who completed 20 days of rest (19 cases) (Group-1) and the patients who started to work after resting time of less than 20 days (Group-2), in terms of the frequency of postoperative infection.

**Results:** In Group-1, only 1 case had a simple infection that could be taken under control with a simple antibiotic, while in Group 2, in 3 patients incision site infection, in 2 patients severe atypical pneumonia requiring hospitalization and in 1 patient severe viral gastroenteritis requiring daily hospitalization were observed. Although there is an insufficient number of patients in the groups, there is a statistically significant difference in terms of the frequency of infection between the groups ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Especially in the regions with low socioeconomic status, sick leaves could not be used properly. This study, showed that dehydration and malnutrition, which may be secondary to heavy work, contribute to the development of infection by suppressing the immune system, in addition to the defect caused by major surgical intervention and splenectomy in the immune system, resulting in the high frequency of infection.

**Keywords:** Emergency splenectomy, OPSI, post-splenectomy sepsis, post-splenectomy infection, sick leave

### ÖZ

**Amaç:** Travmaya sekonder gerçekleştirilen splenektomiler sonrası birçok komplikasyon gelişebilmekle beraber en korkulan komplikasyonlardan biri erken enfeksiyonlardır. Morbidite ve mortalitesi son derece yüksek olan bu komplikasyondan korunmak için aşılama dahil birçok profilaksi metodu kullanılmaktadır. Bu çalışmada tüm önlemler alınmış bulunan olgularda, bedenen aktif-ağır çalışmaya başlamanın post-splenektomi enfeksiyöz komplikasyonlara etkisini incelemeyi hedefledik.

**Gereç ve Yöntemler:** Acil splenektomi yapılan 32 hasta çalışmaya dahil edildi, izole dalak travması sonucu opere edilen hastalara 20 gün, multitrauma ile birlikteliği bulunan dalak yaralanması sonucu opere edilen hastalara ise hastanın genel durumuna göre en az 20 gün istirahat raporu verildi. Taburculuk sonrası postoperatif 10, 15 ve 30 uncu günlerde kontrole çağırılan hastaların bazılarının rapora rağmen sosyoekonomik sebeplerden ağır fiziksel çalışmaya başladığı gözlemlendi. Yirmi gün istirahatini tamamlamış olgularla (19 olgu) (Grup-1), 20 günden daha az istirahat süresi ile çalışmaya başlayan hastalar arasında (13 olgu) (Grup-2) postoperatif enfeksiyon sıklığı açısından karşılaştırma yapıldı.

**Bulgular:** Grup-1 de yalnız 1 olguda insizyon hattında, basit antibiyotikle kontrol altına alınabilen basit enfeksiyon gözlenirken, Grup 2 de 3 olguda kesi yeri enfeksiyonu, 2 olguda hastaneye yatış gerektiren ciddi atipik pneumoni, 1 olguda ise günübirlik yatış gerektiren ciddi viral gastroenterit gözlemlendi. Gruplarda bulunan hasta sayısı yetersiz olmakla birlikte gruplar arasında enfeksiyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Ülkemizin özellikle sosyo-ekonomik olarak geride kalmış bölgelerinde major cerrahi girişimler sonucu istirahat süreleri yeterli derecede kullanılamamaktadır. Bu çalışmada gelişen yüksek enfeksiyon sıklığı gözönüne alındığında, major cerrahi girişim ve splenektominin immün sistemde yarattığı defekte ilaveten, ağır çalışmaya sekonder oluşmuş olabilecek dehidratasyon ve malnutrisyonun da immün sistemi baskılamak suretiyle enfeksiyon gelişimine katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Acil splenektomi, OPSI, post-splenektomi sepsis, post-splenektomi enfeksiyon, istirahat



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Yenimahalle, ANKARA, TÜRKİYE  
**Phone / Tel:** 03125872252

**Received / Geliş Tarihi:** 18.07.2019

**Dr. Aybala YILDIZ**

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

**Accepted / Kabul Tarihi:** 25.08.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-7894-6846, <sup>2</sup>0000-0002-6800-138x

## INTRODUCTION

Since the first deliberate removal of a diseased spleen by Quittenbaum in 1826, splenectomy has become a well established surgical procedure (1). A spleenless existence was considered to be quite safe as the spleen was considered unnecessary for life until 1952 when King and Schumacher drew attention to the risk of overwhelming post splenectomy infection (OPSI) (2). Since that time enthusiasm for splenectomy has diminished. The spleen clearly serves extremely important haematological and immunological functions. As part of the reticulo-endothelial system and by receiving 25% of the cardiac output, it plays a major part in the immediate immunological response to blood-borne antigens akin to the phagocytic role of 'Kupffer' cells of the liver in the portal circulation (3). As the spleen is responsible for making antibodies and removing bacteria, aged, antibody-coated and damaged blood cells, those without a spleen have an impaired immune system (4,5). Because of this, splenectomized patients have a more difficult time recovering from pneumonia, meningitis, haemophilus influenzae (Hib) flu, sepsis, nosocomial infections, babesiosis (a tick-borne disease), malaria and other parasitic diseases and gram-negative bacterial diseases from animal bites (6-8). In this study we investigated the possible effect of sick leave time on post-splenectomy infections.

## MATERIALS AND METHODS

Thirty-two patients who underwent emergency splenectomy for Grade 3-4 injury were included in the study. Abdominal exposure was accomplished with an upper midline incision. Upon entry into the abdominal cavity, dissection was performed with blunt and sharp technique and open splenectomy was performed. After removal of the spleen, hemostasis was obtained and confirmed in a systematic fashion through careful inspection of the left subphrenic area, the greater curvature of the stomach, and the short gastric vessel

area, as well as the splenic hilum. A rubber drain was placed in the operation area and abdominal incision was closed.

Pneumococcus, meningococcus and *Hemophilus influenzae* Type B vaccination were completed. After discharge, patients who underwent surgery for isolated spleen trauma were given a 20-day, patients who were operated as a result of splenic injury associated with multi-trauma were given a sick leave report of at least 20 days according to the general condition of the patient. It was observed that some of the patients who were called for control on postoperative 10th, 15th and 30th days after discharge had started physically heavy work due to socioeconomic reasons despite their sick leave report. All these patients were seasonal rural worker who works approximately 14 hours a day on a plantation in a city in which 24 hour mean temperature on summer is 36.1°C. A comparison was performed between the patients who completed 20 days of rest (19 cases) (Group-1) and the patients who started to work after a resting time of less than 20 days (Group-2), in terms of the frequency of postoperative infection. SPSS for Microsoft 17 program used for statistical analysis. Student-t test and ki-square test were used.

## RESULTS

The mean age of patients was 22.4 and all were male. Perioperative infective complications accounted for most of the morbidity, which included lower respiratory tract infections (4 cases), intra-abdominal collections, wound infection and non-specific infections requiring antibiotics. The remaining perioperative complications included retention of urine (2 patients), wound haemorrhage (1 case), pulmonary embolus and shingles (1 case), and acute alcohol withdrawal (2 cases). Long-term complications included one readmission with adhesion related small bowel obstruction that settled with conservative



management and chronic pain relating to the operative wound in five cases.

Multiorgan failure as a direct result of the trauma, postoperative haemorrhage or sepsis was the main cause of operative mortality of 2 patients.

Following emergency splenectomy, the operative morbidity and mortality rates were 21.6% (8 cases) and 13.5% (5 cases) respectively.

In Group-1, only 1 case had a simple infection that could be taken under control with a simple antibiotic, while in Group 2, in 3 patients incision site infection, in 2 patients severe atypical pneumonia requiring hospitalization and in 2 patient severe viral gastroenteritis requiring daily hospitalization were observed. Although there is an insufficient number of patients in the groups, there is a statistically significant difference in terms of the frequency of infection between the groups ( $p<0.05$ ).

## DISCUSSION

It is well established that splenectomy leads to depressed phagocytosis, decreases serum levels of Immunoglobulin M and antigen response, and facilitates of environment wherein erythrocytes rid themselves of solid waste material (9). The risk of overwhelming infection is more than 50-times higher in post splenectomy patients compared to the general population (10). Host defense against infection is altered after splenectomy and such individuals develop sepsis more easily and the infection has a fulminant course (11). This phenomenon is called overwhelming post-splenectomy infection (OPSI). In the initial stage of OPSI patients usually experience abdominal pain, lethargy, weight loss, headache, nausea and vomiting.

Meningitis and pneumonia are often associated in the more severe stages. The patients' clinical state can quickly deteriorate, leading to coma and death (12). There is a lifelong risk for developing OPSI with the highest incidence in the first two years post-

splenectomy (13). Because of the high fatality rate (46%) associated with OPSI, asplenic individuals need to be vaccinated against encapsulated bacteria, which are most frequently responsible for the infection (i.e. pneumococcus, meningococcus and Haemophilus influenzae type b) (14,15). Some authors also recommend annual vaccination against influenza virus, because influenza predisposes to sepsis and pneumonia (16,17). Splenectomized patients are also more prone to develop infections caused by Babesia, capnocytophaga or anaplasma phagocytopilum (11). The problem is for these kinds of infections is no immunization or treatment is available on these conditions. Capnocytophaga is usually transmitted through dog bites; hence asplenic patients should be instructed to seek medical assistance quickly after such event. Also there is a higher prevalence of malarial parasite infection but it is uncertain whether such patients have also a higher mortality rate (11).

As in vitro studies showed the effects of serious fatigue as induced Natural Killer cell activity, suppressed lymphocyte mitogenic response and increased corticotropin-releasing factor levels; it is very much important to maintain optimal resting and ensure the most effective immune response after splenectomy which results with immunosuppression itself. Our study indeed showed the significant importance of resting after splenectomy procedure to avoid OPSI.

*Conflict of Interest:* None.

## REFERENCES

1. Weledji, Elroy P. Benefits and risks of splenectomy. Int J Surg. 2014;12(2):113-9.
2. King H. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. Ann Surg. 1952;136:239-42.
3. Traub A, Giebink GS, Smith C, Kuni CC, Brekke ML, Edlund D et al. Splenic reticuloendothelial function after splenectomy, spleen repair and

- spleen autotransplantation. *N Engl J Med.* 1987;317(25):1559-64.
4. Rosse WF. The spleen as a filter. *N Engl J Med.* 1987;17(11):704-6.
  5. Hosea SW, Brown EJ, Hamburger MI, Frank MM. Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med.* 1981;304(5):245-50.
  6. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP et al. Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2009;151(8):546-55.
  7. Shute PG. Splenectomy and susceptibility to malaria and babesiae infection. *Br Med J.* 1975;1(5956):516.
  8. Teo KG, Anavekar NS, Yazdabadi A, Ricketts S. Asplenic fulminant sepsis secondary to a dog bite complicated by toxic epidermal necrolysis/Stevense Johnson syndrome. *N Z Med J.* 2012;125(1358):74-7.
  9. Barmparas G, Lamb AW, Lee D, Nguyen B, Eng J, Bloom MB et al. Postoperative infection risk after splenectomy: A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2015;17:10-4.
  10. Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4(2):105-21.
  11. Dragomir M, Petrescu DGE, Manga GE, Călin GA, Vasilescu C. Patients After Splenectomy: Old risks and new perspectives. *Chirurgia (Bucur).* 2016;111(5):393-9.
  12. Sinwar PD. Overwhelming post splenectomy infection syndrome-review study. *Int J Surg.* 2014;12(12):1314-6.
  13. Skattum J, Naess PA, Gaarder C. Non-operative management and immune function after splenic injury. *Br J Surg.* 2012;99 Suppl 1:59-65.
  14. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post-splenectomy patients. *J Infect.* 2001;43(3):182-6.
  15. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. 2013 IDSA clinical practice guideline fo vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18.
  16. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJJ, Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. *Arch Intern Med.* 1971;127(6):1037-41.
  17. Wong KK, Jain S, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Fry AM, Finelli L. Influenza-associated pediatric deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics.* 2013;132(5):796-804.

# MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARIN KANLARINDA EPİGENETİK BİYOBELİRTEÇLER OLARAK PROTOKADERİN GEN AİLESİ ÜYELERİ PCDH8, PCDH10 VE PCDH17’NİN ARAŞTIRILMASI

*The Investigation of Protocadherin Gene Family Members PCDH8, PCDH10, and PCDH17 as Epigenetic Biomarkers in Blood Samples of Patients with Bladder Tumor*

Zeynep YEĞİN<sup>1</sup>, Filiz ÖZEN<sup>2</sup>, Haydar KOÇ<sup>3</sup>, Asif YILDIRIM<sup>4</sup>, Recep BÜYÜKALPELLİ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sinop Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Sinop, TÜRKİYE

<sup>2</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik A.D., İstanbul, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Çankırı, TÜRKİYE

<sup>4</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji A.D., İstanbul, TÜRKİYE

<sup>5</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji A.D., Samsun, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Çalışmanın amacı mesane tümörlü hastalarda ve sağlıklı kontrollerde protokaderin gen ailesine ait olan protokaderin 8 (*PCDH8*), protokaderin 10 (*PCDH10*) ve protokaderin 17 (*PCDH17*) genlerinin periferik kan DNA metilasyon profillerini analiz ederek bu profillerin tümör-spesifik olası etkilerini değerlendirmektir. Araştırılan üç genin metilasyon profiliyle spesifik demografik ve/veya klinikopatolojik veriler arasındaki olası ilişkinin araştırılması da çalışmanın ikinci hedefidir.

**Gereç ve Yöntemler:** Mesane karsinomalı (n=80; düşük dereceli: 40, yüksek dereceli: 40) ve sağlıklı kontrollerin (n=40) periferik kan örneklerinden ekstrakte edilen genomik DNA promotör bölgelerinin hipermetilasyon analizi için bisülfid modifikasyon ve metilasyon-spesifik PCR işlemine maruz bırakılmıştır.

**Bulgular:** *PCDH8* metilasyon profilinin yaşla birlikte artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Neredeyse kontrollerin tamamında da bu genler bakımından kısmi metilasyon profilleri belirlendiği için hasta örneklerindeki *PCDH10* ve *PCDH17* metilasyon paternleri bir farklılık oluşturmamakla beraber *PCDH8* daha farklı bir kan epigenetik profili sergilemiştir.

**Sonuç:** *PCDH8* geninin kandaki metilasyon modelinin yaşlanma süreciyle ilişkisi çalışmamızda gösterilmiştir. Mesane kanserindeki etkisi açısından daha kesin bir sonuca varabilmek için *PCDH8*'in kandaki metilasyon durumunun daha yüksek sayılı kohortta ve MethyLight gibi daha duyarlı metotlarla araştırılmasını tavsiye etmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane kanseri, DNA metilasyonu, periferik kan, *PCDH8*, *PCDH10*, *PCDH17*

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the potential tumor-specific effects of peripheral blood DNA methylation profiles of *protocadherin 8 (PCDH8)*, *protocadherin 10 (PCDH10)*, and *protocadherin 17 (PCDH17)* genes who belong to the protocadherin gene family, in patients with bladder tumors and healthy controls. The potential association between methylation profiles of the investigated three genes and demographic and/or clinicopathologic data was a second target of the study.

**Material and Methods:** Genomic DNA extracted from peripheral blood samples of patients with bladder carcinoma (n=80; low-grade: 40, high-grade: 40) and healthy controls (n=40) was subjected to bisulphite modification and methylation-specific PCR for hypermethylation analyses of promoter regions.

**Results:** *PCDH8* methylation profile was observed to be increased with age. Though *PCDH10* and *PCDH17* methylation patterns did not reflect a difference in patients since partial methylation profiles were also almost completely detected in controls; *PCDH8* displayed a more different blood epigenetic profile.

**Conclusion:** The association of blood methylation pattern of *PCDH8* with aging process was shown in our study. We recommend the investigation of the status of *PCDH8* methylation in blood in larger cohorts and with more sensitive methods such as MethyLight to draw a more precise conclusion in terms of its effect in bladder carcinoma.

**Keywords:** Bladder cancer, DNA methylation, peripheral blood, *PCDH8*, *PCDH10*, *PCDH17*



Yazışma Adresi / Correspondence:

Sinop Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, SİNOP, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905054857518

Geliş Tarihi / Received: 17.01.2020

ORCID NO: <sup>1</sup>0000-0003-4637-0253, <sup>2</sup>0000-0001-9187-5387

<sup>5</sup>0000-0001-9029-9023

Dr. Zeynep YEĞİN

E-posta / E-mail: zyeğin@sinop.edu.tr

Kabul Tarihi / Accepted: 25.08.2020

<sup>3</sup>0000-0002-8568-4717, <sup>4</sup>0000-0002-3386-971X

## GİRİŞ

Karsinogenez onkogenler ve tümör baskılayıcı genler tarafından yürütülen birçok genetik ve epigenetik değişimin birikmesiyle sonuçlanan çok basamaklı bir süreçtir. Mesane kanseri dünya çapında en yaygın malignant ürogenital tümörlerden biridir ve her yıl yaklaşık 145.000 ölümden sorumludur. Histolojik olarak mesane kanserlerinin %90'dan fazlası transisyonel hücre karsinomalarıdır; bunların da %70-80'i kasa bağlı olmayan invazifken (Evre pTa-pT1) geri kalanı (Evre pT2-pT4) kas invaziftir. Kası tutmayan invazif tümörlerin yaklaşık %50-70'i nüksederek %10-30'u kas-invazif kansere ilerleme gösterecektir (1). Mesane kanserleri histopatolojik, morfolojik ve davranışsal olarak heterojendir. Benzer morfolojideki tümörler de farklı şekilde davrandıkları için mesane kanserinin akıbeti geniş çapta değişmektedir. Bu bağlamda sonucun doğru şekilde tahmin edilebilmesi ve hangi hastaların operasyon sonrası daha agresif müdahaleye ihtiyaç duyduğunun belirlenebilmesi için prognostik biyobelirteçler oldukça elzemdir (1,2).

Kaderinler, tümör oluşumu süresince hücre morfolojisinde, kontakt inhibisyonunda ve sinyal iletiminde önemli rol oynayan hücre adhezyonundan sorumlu hücre yüzey glikoprotein ailesidir (3). Kaderin süper ailesi; klasik kaderinleri, protokaderinleri (PCDHs) ve kaderin-ilişkili proteinleri içermektedir. Protokaderinler ise kümeleşmiş ve kümeleşmemiş PCDHs olarak iki gruba ayrılmaktadır (4). Kümeleşmemiş *PCDH* genleri sıklıkla üç kromozomal bölgede (4q28-31, 5q31-33 ve 13q21) lokalize olmaktadır. Kromozom 13'ün q21 bölgesinde olan ve pek çok tümörde genetik değişiklikleri sıklıkla gözlemlenen kümeleşmemiş protokaderinlerin (*PCDH8*, *PCDH9*, *PCDH17* ve *PCDH20*) tümör baskılayıcı gen adayları olabilecekleri rapor edilmiştir (5).

Epigenetik modifikasyon; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kromatin yeniden modellenmesi ve RNA interferans gibi DNA dizisinde değişiklik olmadan gen transkripsiyonunu ve translasyonunu etkileyen modifikasyonlar olarak tanımlanır. DNA metilasyonu kromatin yapısını ve genin stabilitesini etkileyen yaygın bir epigenetik modifikasyon olup tümör baskılayıcı genlerin CpG adacıklarındaki atipik DNA promotor metilasyonu çoğu kanser türünde önemli bir rol oynamaktadır (6-7). Kanser araştırmalarında prognostik bir biyobelirteç olarak DNA metilasyonunun kullanılmasının birçok avantajı bulunmaktadır; genomik DNA, RNA ve proteinden daha stabildir, DNA metilasyonu kolaylıkla rutin klinik pratiğe uygulanabilecek metilasyona-spesifik PCR (MSP) gibi diğer yöntemlere göre nispeten daha az pahalı metotlarla çalışılabilir, minimal derecede invazif bir prosedürdür ve sadece doku örneklerinde değil kan, serum, idrar gibi vücut sıvılarında da belirlenebilir (8).

Çalışmamızda 3 protokaderin gen ailesi üyesinin (*PCDH8*, *PCDH10*, *PCDH17*) periferik kandan izole edilen DNA örneklerindeki promotor metilasyon profillerinin birarada analiz edilmesi amaçlanmıştır. Tüm kandan izole edilen DNA'ların olası epigenetik fonksiyonlarına dair çalışmalar literatürde nispeten birkaç çalışmayla son derece sınırlı olup bu konuda daha fazla çalışmaya duyulan ihtiyacı yansıtmaktadır. Çalışmamızda mesane tümürlü hastaların ve sağlıklı kontrol bireylerinin kanlarından izole edilen DNA örneklerinde bu üçlü epigenetik marker panelinin mesane kanserindeki olası etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### *Klinik Data*

Üroloji kliniğine 2015-2017 tarihleri arasında başvuran transisyonel mesane tümürlü hastaların ve sağlıklı kontrol bireylerinin kan örnekleri toplanmış ve bu kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Medikal

kayıtlardan klinik ve patolojik veriler ışığında hasta grubu (80 hasta: 40 düşük dereceli, 40 yüksek dereceli) oluşturulmuş ve herhangi bir tümör öyküsüne sahip olmayan 40 birey de sağlıklı kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde ve yerel etik kuruldan gerekli onay alınarak gerçekleştirilmiştir (*İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 23.05.2017-2017/0177*).

#### Kan Örneklerinden DNA İzolasyonu

Magnesia 16 model otomatik izolasyon robotu ve cihaza uygun periferik kandan DNA izolasyon kiti kullanılarak, 400 µl periferik kandan 100 µl DNA elde edilmiştir.

#### DNA'ların Bisülfid Modifikasyonu

DNA bisülfid modifikasyonu için EZ DNA Methylation-Gold™ Kit (ZymoResearch, ABD) kullanıldı. Bisülfid modifikasyonu, metillenmemiş sitozinler urasile dönüşürken metillenmiş sitozinler

değişmeden kalmaktadır. Dönüşüm gerçekleştirildikten sonra DNA'nın metilasyon profili metilasyona-özümlü PCR (MSP) veya DNA dizileme gibi tekniklerle belirlenebilir. EZ DNA Methylation-Gold™ Kitinde kullanılan DNA miktarımız ~ 500-1000 ng arasındadır. Modifiye edilen DNA'lar sonraki kullanım aşamaları için çok kısa süreli olarak (1 haftayı geçmeyecek şekilde) ≤ -20°C'de muhafaza edilmiştir.

#### Metilasyona-Spesifik PCR

MSP işlemi için ZymoTaq™ DNA Polimeraz (ZymoResearch, ABD) kullanıldı (Hot-start özellikte bir Taq polimeraz türü). Hot-start polimerazlar diğer polimerazlardan farklı olarak primer dimeri ve spesifik olmayan ürün oluşumunu en aza indirmekte olup metilasyonun belirlenmesi amacıyla bisülfitle muamele edilmiş DNA'nın amplifikasyonu için spesifik olarak üretilmişlerdir. MSP-PCR reaksiyon koşulları (50 µl); 1x ZymoTaq Premix, 1 µM PCDH genlerine spesifik primerler (Tablo 1) ve 2 µl modifiye edilmiş DNA örnekleri kullanılarak gerçekleştirildi.

**Tablo 1:** PCDH genlerinin primer dizileri

Gen	Oligonükleotit dizisi	Referans
PCDH8	PCDH8-UM-F: 5'-GGT GGT TAT TGG TTA TTT GGT TT-3'	Zhang ve ark., 2017 (18)
	PCDH8-UM-R: 5'-CCA ACA AAC TCT AAA AAC ACA CA-3'	
	PCDH8-ME-F: 5'-CGG TTA TTG GTT ATT CGG TTC C-3'	
	PCDH8-ME-R: 5'-ACG AAC TCT AAA AAC GCG CG-3'	
PCDH10	PCDH10-UM-F: 5'-AGA GTT TTG TTT TGT TTT GTT T-3'	Miyamoto ve ark., 2005 (19)
	PCDH10-UM-R: 5'-CAC CCA CCA AAC TAC CA-3'	
	PCDH10-ME-F: 5'-AGT TTT GTT TCG TTT CGT TC-3'	
	PCDH10-ME-R: 5'-CCC ACC GAA CTA CCG-3'	
PCDH17	PCDH17-UM-F: 5'-AGA TTA TTG GGT GTT GTA GTT T-3'	Luo ve ark., 2014 (2)
	PCDH17-UM-R: 5'-AAC CCT AAC ACA ACA TAC ACA-3'	
	PCDH17-ME-F: 5'-GAT TAT CGG GTG TCG TAG TTC-3'	
	PCDH17-ME-R: 5'-CCC TAA CGC AAC GTA CGC G-3'	

UM: Metillenmemiş, ME: Metillenmiş



Isı döngüleyici reaksiyon koşulları ise şu şekildedir: 95°C 10 dk başlangıç denatürasyonu, 40 döngülük 95°C 30 sn denatürasyon, 40 sn annealing (Annealing sıcaklıkları: *PCDH8* için 60°C (metillenmemiş), 53°C (metillenmiş), *PCDH10* için 57.4°C (metillenmemiş&metillenmiş) ve *PCDH17* için 58°C (metillenmemiş&metillenmiş)), 72°C 1 dk ekstensiyon ve 72°C 7 dk final ekstensiyon. Bu MSP-reaksiyonları sonucu oluşan totalde 50 µl ampikonların yarısı EtBr ile boyanmış %2.5'luk agaroz jele yüklenilerek UV dökümantasyon sisteminde (SYNGENE Ingenius 3, England) 50 bç'lik marker DNA varlığında analiz edilmiştir. *PCDH8* için metillenmiş (M) ve metillenmemiş (U) bantları sırasıyla 94 bç ve 97 bç ampikon oluşumuyla sonuçlanmaktadır. *PCDH10* için metillenmiş (M) ve metillenmemiş (U) bantları sırasıyla 81 bç ve 85 bç ampikon oluşumuyla sonuçlanmaktadır. *PCDH17* için metillenmiş (M) ve metillenmemiş (U) bantları sırasıyla 87 bç ve 90 bç ampikon oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Universal methylated human DNA standard (250 ng/µl) (Zymo research, Orange, CA, USA) metilasyonun pozitif kontrolü olarak ve su ise PCR reaksiyonlarının negatif kontrolü olarak kullanılmıştır. Çalışılan genlerin metilasyon durumu şu şekilde analiz edilmiştir: Amplifikasyon ürünleri sadece M primerleriyle veya hem M hem de U primerleri varlığında belirlendiyse (kısmi metilasyon durumu) gen metillenmiş olarak, amplifikasyon ürünleri sadece U primerleri varlığında belirlendiyse gen metillenmemiş kabul edilmiştir (Şekil 1).

#### İstatistiksel Analiz

Deneysel datanın istatistik analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak araştırılmıştır. Protokaderin ailesi genlerinin metilasyon profillerinde hasta ve kontrol gruplarının arasındaki farklılıkları, metilasyon profilleri ve klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için X<sup>2</sup> testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### *Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri*

Çalışmada 80 mesane tümörlü hasta (40 düşük dereceli ve 40 yüksek dereceli) ve 40 sağlıklı kontrol bireyi yer almıştır. Hastaların yaş ortalaması 68.08 (minimum 40, maksimum 88) kontrollerin yaş ortalaması ise 43.38 (minimum 26, maksimum 73) olarak hesaplanmıştır.

### *PCDH8 Metilasyon Durumu*

Araştırılan protokaderin genlerinin periferik kandan izole edilen DNA örneklerindeki durumu analiz edildiğinde; *PCDH8* metilasyonu düşük dereceli mesane tümörlü hastaların %17.5'inde, yüksek dereceli hastaların %20'sinde, kontrollerin ise %7.5'inde gözlenmiştir. *PCDH10* metilasyonu düşük dereceli hastaların %100'ünde, yüksek dereceli hastaların ve kontrollerin ise %95'inde gözlenmiştir. *PCDH17* metilasyonu ise düşük dereceli ve yüksek dereceli hastaların %100'ünde ve kontrollerin de %100'ünde gözlenmiştir.

*PCDH10* ve *PCDH17* genleri açısından istatistik fark yaratabilecek değerler bulunmadığından hastalar ve kontrollerin metilasyon durumları arasındaki ilişki değerlendirmeleri hariç diğer ileri analizler bu 2 gen için yapılmamıştır. Diğer yandan, *PCDH8* genindeki durum daha ileri analizleri gerektirmektedir. Kontrollerdeki orana (%7.5) kıyasla gerek düşük dereceli (%17.5), gerekse yüksek dereceli (%20) tümörlerin metilasyon yüzdelerindeki nispeten önemli artış *PCDH8* geninin daha kapsamlı şekilde analiz edilmesine zemin oluşturmuştur (Tablo 2).

Düşük dereceli, yüksek dereceli tümörlere sahip bireylerin ve kontrol grubundaki bireylerin *PCDH8* geninde metile olma durumları arasındaki ilişki durumu ki-kare testi ile test edildi, ancak aralarında istatistiksel olarak önemli ilişki bulunamadı (Tablo 2). Klinikopatolojik özellikler ile *PCDH8* metilasyon durumu arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak önemli herhangi bir ilişki bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). *PCDH8* geninin kandaki metilasyon

analizinde metillenme oranının (50 yaş ve üzeri bireylerde) *PCDH17* metilasyon durumu arttığı ispatlanmıştır (p=0.029) (Tablo 3).

#### *PCDH10* Metilasyon Durumu

*PCDH10* geninin kandaki metilasyon profilleri açısından hastalar ve kontroller açısından bir farklılık gözlenmedi (p>0.05). Gerek hastalarda gerekse kontrollerde kısmi metilasyon durumu gözlemlendi (Hem

M hem de U bantlarının birarada görüldüğü). Sadece 1 örnekte tam metilasyon gözlenmiştir (Sadece M bantı).

Düşük dereceli, yüksek dereceli olgu grubu ve kontrol grupları ile *PCDH17* genindeki metilasyon arasındaki ilişki durumu veri uygun olmadığı için ki-kare ile test edilemedi. Gerek hastalarda (2 örneğin tam metile olduğu durum hariç; sadece M bantı) gerekse kontrollerde kısmi metilasyon (Hem M hem de U bantlarının birarada görüldüğü) durumu gözlemlendi.

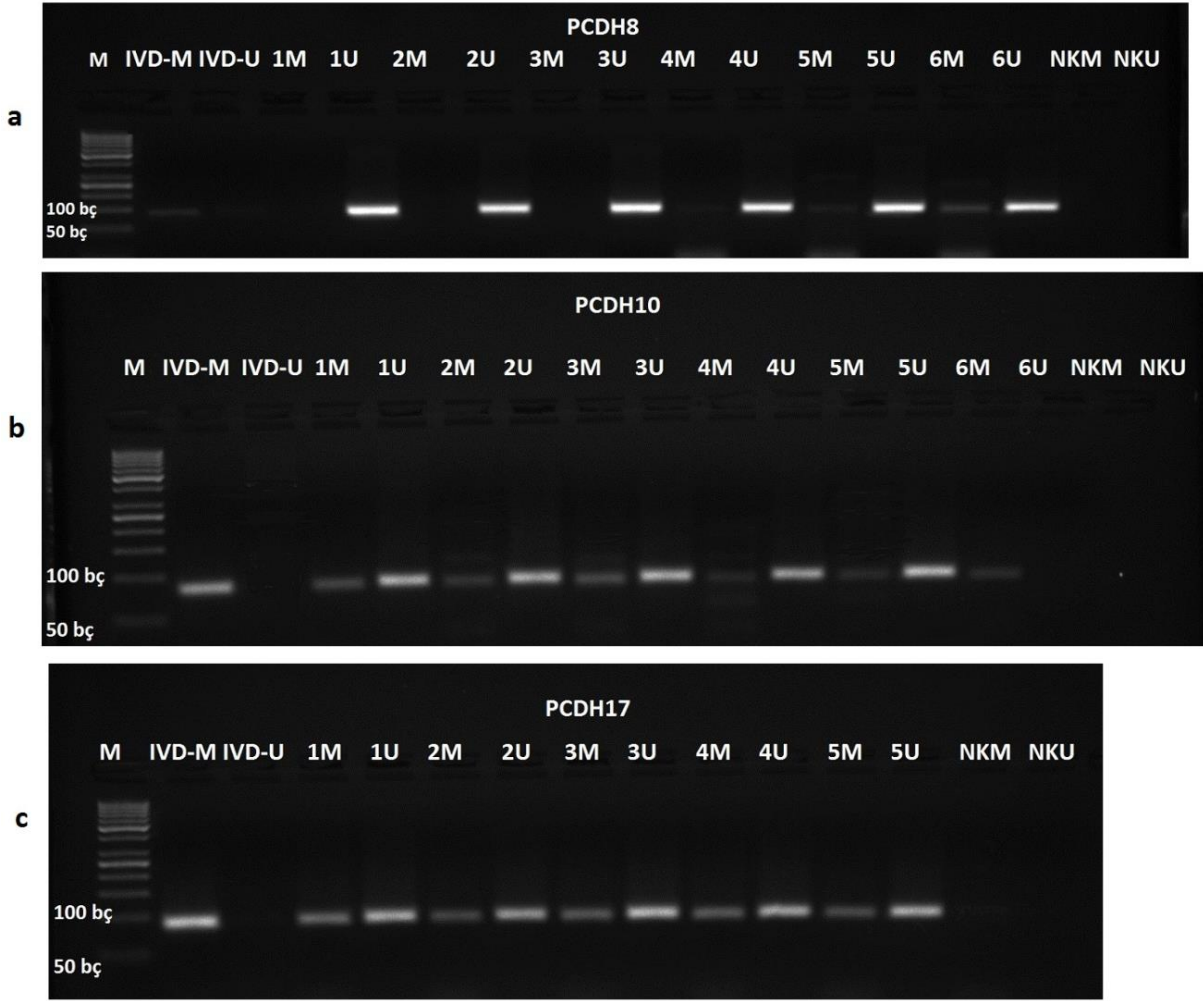
**Tablo 2:** *PCDH* genlerinin metilasyon dağılımları

Gen	Metile olma durumu	Derece			$\chi^2$	P
		Düşük dereceli (%)	Yüksek dereceli (%)	Kontrol (%)		
<i>PCDH8</i>	(-)	33 (82,5)	32 (80)	37 (92,5)	2,745	0,253
	(+)	7 (17,5)	8 (20)	3 (7,5)		
	Toplam	40	40	40		
<i>PCDH10</i>	(-)	0 (0)	2 (5)	1 (2,5)	2,051	0,359
	(+)	40 (100)	38 (95)	39 (97,5)		
	Toplam	40	40	40		
<i>PCDH17</i>	(-)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	-
	(+)	40 (100)	40 (100)	40 (100)		
	Toplam	40	40	40		

(\*) Metile olmayan kişi bulunmadığı için düşük dereceli, yüksek dereceli tümörler ve kontrol grupları ile *PCDH17* geninde metile olma durumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak hesaplanamadı.

**Tablo 3:** *PCDH8* metilasyon durumu ve yaş ilişkisi

Değişkenler	n	Olgular		$\chi^2$	P
		Metile değil (-)	Metile (+)		
Yaş					
<50	22(97,5)	22	0	4,754	0,029
≥50	98(2,5)	80	18		
Cinsiyet					
Erkek	102(83,8)	85	17	1,481	0,224
Kadın	18(16,2)	17	1		



Şekil 1: PCDH genlerinin metilasyon analizinin jel görüntüsü

M: Marker DNA (GeneRuler 50 bp DNA Ladder), IVD: Invitro metile DNA (Universal methylated human DNA standard), M: Metillenmiş, U: Metillenmemiş, NKM: Negatif kontrol metillenmiş, NKU: Negatif kontrol metillenmemiş

## TARTIŞMA

*PCDH8* geni 13 numaralı kromozomun q14.3 bölgesindedir ve embriyolarda gelişen hücreler yapılarının oluşumunu ve polaritesini organize eden 6 kaderin tekrarına sahip bir adhezyon proteindir (3). *PCDH8* çeşitli insan malignansilerinde tümör baskılayıcı gen olarak fonksiyon göstermektedir (1). *PCDH8* promotor metilasyonunun tümör örneklerinde araştırıldığında çalışmada mesane kanserli hastaların %56.3'ünde klinikopatolojik verilerle de ilişkili olacak şekilde metilasyon gözlenmiştir (1). *PCDH10*

metilasyonunun araştırıldığı serum tabanlı çalışmalarda klinikopatolojik verilerle de ilişkili olacak şekilde prostat kanserli hastaların serumlarında *PCDH10* metilasyonu %51.5 olarak mesane kanserli hastaların serumlarından izole edilen DNA örneklerinde %50.4 olarak rapor edilmiştir (8-9). *PCDH17* geni insanda 13q21.2'de lokalize olup *PCDH17* promotoru DNA metilasyonuna duyarlı olabilen GC-zengin diziler içeren TATA-sız bir promotordür (2, 10). Costa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *PCDH17* hipermetilasyonu mesane tümörlerinin %48'inde, renal tümörlerin %61'inde ve prostat tümörlerinin %60'ında

belirlenmiştir (11). Başka bir çalışmada ise mesane tümör dokularındaki metilasyon oranı %67 olarak bildirilmiştir (10). Serum tabanlı bir metilasyon çalışmasında ise mesane kanserli hastaların %52.3'ünde *PCDH17* metilasyonu rapor edilmiş ve metilasyon klinikopatolojik verilerle ilişkili bulunmuştur (2).

Tümör dokularındaki gen promotör hipermetilasyonu ve global hipometilasyon birçok kanser tipinin gelişiminde rol oynayan yaygın olaylardır. Tümör dokularındaki bu değişikliklerin kan, idrar gibi vücut sıvılarında da gözlenmesi tümörlerin erken teşhisi kadar sonraki tedavi planlarında da önemli rol oynayabilecektir. İdrar/serum metilasyon profillerindeki değişiklikler çoğunlukla hemen her zaman tümör dokularındaki (dolaşımdaki tümör hücrelerini) metilasyon profillerini yansıtmakla beraber periferik kanda yapılan analizlerin hedefi genomda erken aşamalarda oluşabilecek değişikliklerin incelenerek tümör gelişimine ve progresyonuna potansiyel katkı sağlayabilecek konakçıdaki çeşitli epigenetik değişikliklerin araştırılmasıdır. Çalışmamızda olduğu gibi total kandan (periferik kan) izole edilen DNA örneklerindeki metilasyon profillerini belirlemeye yönelik çalışmalar oldukça sınırlı olup bu hususun daha fazla araştırılması gerekmektedir. Böylece genomda erken aşamalarda oluşan metilasyon değişikliklerinin kansere yol açma potansiyeli daha iyi değerlendirilebilecektir. Ayrıca epigenetik değişikliklerle çevresel faktörlerin etkileşimi gerçeği de dikkate alındığında artmış yaş, çevresel çeşitli mutajen ajanlara maruz kalma vs. gibi faktörlerin etkisi de genomda erken aşamalarda kendini gösterebilecektir. Nitekim promotör CpG adacıklarındaki metilasyonun yaşlanmayla ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmekle beraber aynı ilişki bizim çalışmamızda *PCDH8* geni açısından da bulunmuştur. Yine *PCDH8* geni açısından çalışmamızda istatistiksel olarak öneme ulaşmamakla beraber periferik kan DNA'sında kontrol bireyleriyle

hastalar arasındaki metilasyon farklılıkları daha ileri analizlerle daha net şekilde açıklığa kavuşturulabilir. Ancak *PCDH10* ve *PCDH17* genlerinin kısmi metilasyonunun hastalar kadar kontrol bireylerinde de gözlenmesi bu genlerin kan metilasyon profillerinin mesane kanseri gelişimini değerlendirmek açısından iyi belirteçler olmadığını göstermektedir.

Periferik kan metilasyonu temelli literatürde nispeten sınırlı çalışmalar mevcuttur. Miotto ve ark. kolorektal ve mide kanserinde yine bir kaderin geni olan *CDH4* metilasyonunu araştırıp sırasıyla %78 ve %95 oranlarını rapor etmişlerdir. Sağlıklı donörlerin periferik kanlarından izole edilen DNA örneklerinde ise metilasyon (0/17) belirlenmemiştir (12). Bu çalışma periferik kandan izole edilen DNA örneklerinin belirli genlerin metilasyonu açısından belirteç olarak rol oynayabileceğine ışık tutmaktadır. Hsiung ve ark. tam kandan izole ettikleri DNA örneklerindeki *LRE1* hipometilasyonunun baş ve boyun skuamöz hücre karsinoması açısından 1.6 kat artmış hastalık riskiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (13). Wong ve ark. erken yaş meme kanseri patolojisini değerlendirdikleri çalışmalarında periferik kandan izole edilen DNA örneklerindeki *BRCA1* promotör metilasyonunun 40 yaşından önce meme kanseri gelişimi için 3.5 kat artmış riskle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (14). Marsit ve ark. özellikle periferik kan olmak üzere hedef olmayan dokulardaki DNA metilasyon değişikliklerinin malignan hastalık riskini etkileyebileceği üzerinde durmuş, Human Methylation27 BeadArray kullanarak analiz ettikleri 460 periferik kan örneğinde mesane kanseri ve yaşlanmayla ilişkili CpG adacıklarında immün düzenlemeyle ve forkhead aile üyeleriyle ilişkili transkripsiyon faktörü bağlayıcı bölgelerinin zenginleştiğini belirterek periferik kan DNA'sının potansiyel epigenetik profilinin çıkarılmasının klinik potansiyeline değinmiştir (15). Brennan ve ark. periferik kandan izole edilen DNA örneklerindeki *ATM* geni metilasyon seviyelerinin meme kanseri gelişim

riski açısından bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (16). Tahara ve ark. kontrol bireyleriyle karşılaştırıldığı zaman mide kanseri hastalarının total kanından izole edilen DNA örneklerinde *SFRP1* promotor metilasyonunun arttığını, ayrıca mide kanseri için artmış riskle ilişkili olmasa da analiz edilen diğer 8 gen lokusunun (içlerinde yine bir kaderin geni olan *CDH1* ve *CDH13* de yer almaktadır) metilasyonlarının ise artmış yaşla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (17). Analiz ettiğimiz *PCDH8* geni açısından benzer bir ilişki (yaşlanmayla beraber metilasyon yüzdesinin artması) bizim çalışmamızda da bulunmuştur.

Çalışmamızın çeşitli sınırlayıcı faktörleri mevcuttur; bunlardan biri nispeten küçük bir kohorttan oluşması ve bir diğeri ise teknik/ekonomik imkanlar nedeniyle tercih nedeni olan MS-PCR gibi metilasyonun varlığı/yokluğu temelli analiz yöntemi kullanılmasıdır. MS-PCR oldukça hassas bir yöntem olmakla beraber tümör dokularında, idrar ve serum gibi vücut sıvılarının metilasyon profilleri analizinde daha faydalı olabilir. Periferik kandaki metilasyon profili değişikliklerinin araştırıldığı çalışmalarda ise genellikle metilasyon değişikliklerinin var/yok şeklinde değil (nitekim vurgulandığı üzere yaşlanma sürecine ve çevresel çeşitli ajanlara maruz kalma sürecine bağlı olarak kısmi metilasyon profili genomda çoğu durumda oluşabilmektedir) MethyLight, Methylation Sensitive-Yüksek Resolution Melting (MS-HRM), Human Methylation27 BeadArray, bisüfit pirosekanslama metotlarıyla metilasyon yüzdelerinin değerlendirilmesiyle ifade edilmesi istatistiksel değerlendirme metotlarının potansiyelini artırarak daha kapsamlı analizlere ve daha hassas sonuçlara zemin oluşturabilir.

*PCDH10* ve *PCDH17* periferik kan metilasyon profillerinin mesane kanseri risk değerlendirmesi açısından faydalı olamayacağını, *PCDH8* geninin metilasyonunun ise gerek yaşlanma süreciyle ilişkili olması gerekse istatistiksel olarak önemli bir ilişki yansıtmasa da kontroller/hastalar arasında gösterdiği

farklılıklar ve kontrollerde çok düşük yüzdeyle ve daha zayıf bantlar şeklinde gözlenmesi bu genle ilgili nispeten daha yüksek sayıda kohorttan oluşan ve daha hassas bir yöntemin kullanıldığı daha ileri analizlere duyulan ihtiyacı yansıtmaktadır.

*Çıkar Çatışması:* Yoktur.

*Finansal Destek:* Bu çalışma Sinop Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir (Proje Numarası: SHMYO-1901-18-36, 2018).

*Etik Kurul Onamı:* İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 23.05.2017-2017/0177.

## KAYNAKLAR

1. Lin YL, Ma JH, Luo XL, Guan TY, Li ZG. Clinical significance of protokaderin-8 (PCDH8) promotor methylation in bladder cancer. J Int Med Res. 2013;41(1):48-54.
2. Luo ZG, Li ZG, Gui SL, Chi BJ, Ma JG. Protokaderin-17 promotor methylation in serum-derived DNA is associated with poor prognosis of bladder cancer. J Int Med Res. 2014;42(1):35-41.
3. Zhang D, Zhao W, Liao X, Bi T, Li H, Che X. Frequent silencing of protokaderin 8 by promotor methylation, a candidate tumor suppressor for human gastric cancer. Oncol Rep. 2012;28(5):1785-91.
4. Lin YL, Xie PG, Wang L, Ma JG. Aberrant methylation of protokaderin 17 and its clinical significance in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. Med Sci Monit. 2014;20:1376-82.
5. Kim SY, Yasuda S, Tanaka H, Yamagata K, Kim H. Non-clustered protokaderin. Cell Adh Migr. 2011;5(2):97-105.
6. Danese E, Minicozzi AM, Benati M, Montagnana M, Paviati E, Salvagno GL et al. Epigenetic alteration: new insights moving from tissue to



- plasma-the example of PCDH10 promotor methylation in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(3):807-13.
7. Qiu C, Bu X, Jiang Z. Protokaderin-10 acts as a tumor suppressor gene, and is frequently downregulated by promotor methylation in pancreatic cancer cells. *Oncol Rep*. 2016;36(1):383-9.
  8. Deng QK, Lei YG, Lin YL, Ma JG, Li WP. Prognostic value of protokaderin10 (PCDH10) methylation in serum of prostate cancer patients. *Med Sci Monit*. 2016;22:516-21.
  9. Lin YL, Li ZG, He ZK, Guan TY, Ma JG. Clinical and prognostic significance of protokaderin-10 (PCDH10) promotor methylation in bladder cancer. *J Int Med Res*. 2012;40(6):2117-23.
  10. Wang XB, Lin YL, Li ZG, Ma JH, Li J, Ma JG. Protokaderin 17 promotor methylation in tumour tissue from patients with bladder transitional cell carcinoma. *J Int Med Res*. 2014;42(2):292-9.
  11. Costa VL, Henrique R, Danielsen SA, Eknaes M, Patricio P, Morais A et al. TCF21 and PCDH17 methylation: An innovative panel of biomarkers for a simultaneous detection of urological cancers. *Epigenetics*. 2011;6(9):1120-30.
  12. Miotto E, Sabbioni S, Veronese A, Calin GA, Gullini S, Liboni A et al. Frequent aberrant methylation of the CDH4 gene promotor in human colorectal and gastric cancer. *Cancer Res*. 2004;64(22):8156-9.
  13. Hsiung DT, Marsit CJ, Houseman EA, Eddy K, Furniss CS, McClean MD et al. Global DNA Methylation Level in Whole Blood as a Biomarker in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1).
  14. Wong EM, Southey MC, Fox SB, Brown MA, Dowty JG, Jenkins MA et al. Constitutional methylation of the BRCA1 promotor is specifically associated with BRCA1 mutation-associated pathology in early-onset breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(1):23-33.
  15. Marsit CJ, Koestler DC, Christensen BC, Karagas MR, Houseman EA, Kelsey KT. DNA methylation array analysis identifies profiles of blood-derived DNA methylation associated with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1133-9.
  16. Brennan K, Garcia-Closas M, Orr N, Fletcher O, Jones M, Ashworth A et al. Intragenic ATM methylation in peripheral blood DNA as a biomarker of breast cancer risk. *Cancer Res*. 2012;72(9):2304-13.
  17. Tahara T, Maegawa S, Chung W, Garriga J, Jelinek J, Estécio MR et al. Examination of whole blood DNA methylation as a potential risk marker for gastric cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(10):1093-100.
  18. Zhang P, Wang H, Wang J, Liu Q, Wang Y, Feng F et al. Association between protocadherin8 promoter hypermethylation and the pathological status of prostate cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(2):1657-64.
  19. Miyamoto K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Asahara T, Sugimura T et al. Identification of 20 Genes Aberrantly Methylated in Human Breast Cancers. *Int J Cancer*. 2005;116(3):407-14.

# THE RELATIONSHIP OF THE EFFECT OF INTRA-ARTICULAR PLATELET-RICH PLASMA (PRP) ADMINISTRATION WITH THE SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS

*Eklemler İçin Uygulanan Trombositten Zengin Plazmanın (TZP) Etkisinin Diz Osteoartritinin Şiddeti ile İlişkisi*

Birhan OKTAŞ<sup>1</sup>, İbrahim Deniz CANBEYLİ<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Trombositten zengin plazma uygulamaları son dönemde diz osteoartritinde cerrahi dışı tedaviler arasında yer almaya başlamıştır. Plasebo ve proloterapi gibi tedavilere üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak halen erken dönem ve geç dönem diz osteoartriti üzerine etkisinin değişiklik gösterip göstermediği tam net değildir. Biz bu çalışmamızda farklı evredeki diz osteoartriti olan hastalarda tek doz trombositten zengin plazma uygulamasının etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Tek dizine tek doz trombositten zengin plazma uygulanmış ve enjeksiyon öncesi Lysholm diz fonksiyonelliği skoru anketi doldurulmuş olan toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların daha önce çekilmiş grafileri üzerinden Kallgren-Lawrence osteoartrit sınıflaması kullanılarak sınıflama yapıldı. Evre I ve II osteoartriti olanlar 1. gruba dahil edilirken, evre III ve IV osteoartriti olanlar 2. gruba dahil edildi. Bu hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrasında doldurulmuş olan Lysholm diz fonksiyonelliği anketleri değerlendirildi. Elde edilen veriler her iki grup arasında varyans analizi kullanılarak (ANOVA) karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki grubun Lysholm skorlarında enjeksiyon sonrası iyileşme mevcuttu. Her iki grupta da hem ağrı hem fonksiyonellik açısından daha iyi sonuçlar elde edildi. Enjeksiyon öncesi ve sonrası skorlardaki değişim ele alındığında, birinci gruptaki değişim ikinci gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı. ( $p<0,05$ )

**Sonuç:** Trombositten zengin plazma uygulaması erken evre diz osteoartritli hastalarda daha etkili idi. Tek doz uygulama hem ağrının azaltılmasında hem de fonksiyonelliğin artırılmasında yeterli bulunmuştur. Ancak ileri evre osteoartritli hastalarda en az 3 doz yapılması, cevap alınmadığında bir sonraki tedavi yöntemlerinin düşünülmesi gereklidir.

**Objective:** Platelet-rich plasma applications have recently become one of the non-surgical treatments in knee osteoarthritis. It has been shown to be superior to treatments such as placebo and prolotherapy. However, it is not entirely clear whether its effect on early or late knee osteoarthritis varies. In this study, we aimed to compare the effectiveness of single dose platelet-rich plasma administration in patients with different stages of knee osteoarthritis.

**Material and Methods:** A total of 80 patients who received a single dose of platelet-rich plasma to a single knee joint and whose Lysholm knee functionality score questionnaires were filled before injection were included in the study. Knee radiographies of all patients were evaluated according to Kallgren-Lawrence classification. Stage I and II osteoarthritic patients were included in Group 1 whereas Stage III and IV osteoarthritic patients were included in Group 2. Knee scores of all patients acquired before and after injection therapies were evaluated. Demographic data were also evaluated. All data obtained were compared between two groups using statistical analysis ANOVA.

**Results:** Scores of both groups were increased as compared to pre-injection scores. Better results were obtained in both groups in terms of pain and functionality. When the changes in scores before and after injection of both groups were compared, the first group had a better result statistically ( $p<0,05$ ).

**Conclusion:** Platelet-rich plasma application was more effective in early stage osteoarthritic patients. Single dose administration has been found to be effective in pain control and functionality. However, in case of late stage osteoarthritis, a minimum dose of 3 injections should be administered or other treatment modalities can be tried.

**Anahtar Kelimeler:** Osteoartrit, diz, trombositten zengin plazma, Lysholm diz skoru

**Keywords:** Osteoarthritis, knee, platelet-rich plasma, Lysholm knee score

## GİRİŞ



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD., Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** +90 505 2401491

**Geliş Tarihi / Received:** 26.02.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-4859-5616, <sup>2</sup>0000-0003-3880-4779

**Dr. Birhan OKTAŞ**

**E-posta / E-mail:** birhanoktas@kku.edu.tr

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.08.2020

Diz osteoartriti, toplumun artan kilosu ve değişen yaşam koşulları nedeniyle sıklığı artan bir toplum sağlığı sorununa dönüşmüştür. Özellikle kadın cinsiyeti daha sık tutar ve ileri yaşlarda ambulasyonu kötü yönde etkiler (1). Tedavisinde ilk basamak olarak fiziksel tıp modaliteleri, ilaç tedavisi, eklem içi enjeksiyonlar yer alır iken, nihai tedavisi cerrahidir (2). Cerrahi tedaviler oldukça invaziv olmaları, maliyetlerinin yüksek olması ve ek komplikasyonları nedeniyle son çare tedaviler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (1). Son dönemde daha çok konservatif ve invaziv olmayan tedavilere eğilim artmaktadır. Bu tedavilerin başında eklem içi enjeksiyonlar gelmektedir. Bunlar arasında visko-suplementasyon, steroidler ve zenginleştirilmiş rejeneratif tıp ürünleri yer alır. Rejeneratif tıp ürünleri arasında yer alan kan ürünlerinden TZP (Trombositten-zengin Plazma) ve kök hücre uygulamaları son yıllarda popülerlik kazanmıştır (3). İçerdiği büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri nedeni ile kırıkta kemik, tendon ve kas dokusunda yenileyici ve tamir edici özellikleri olması nedeniyle kullanımı artmıştır (4). Ancak bilinmektedir ki, hazırlanan süspansiyonun içeriği ve özellikleri de etkisi üzerinde rol oynamaktadır (5). Osteoartritte de kırıkta yenilenme kapasitesini artırdığı son çalışmalarda gösterilmiştir (3). Birçok merkezde osteoartrit nedeniyle eklem içi TZP uygulamaları yapılmaktadır. Bu uygulamalarda hastalar farklı derecede fayda görmekte, kimisi hiçbir fayda görmemektedir. Hazırlanan enjeksiyonun kalitesi kadar etkilenen eklem osteoartrit derecesinin de bunda etkili olduğunu düşünmekteyiz. Şu ana dek literatürde, osteoartrit şiddeti ile TZP enjeksiyonu sonrası görülen faydanın karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Biz bu çalışmamızda erken evre osteoartriti hastaların daha fazla fayda görebileceğini, ileri evre osteoartriti hastaların ise kısmen ya da belirsiz fayda göreceğini göstermeyi ve gereksiz maliyetli tedavilerin önlenmesini amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

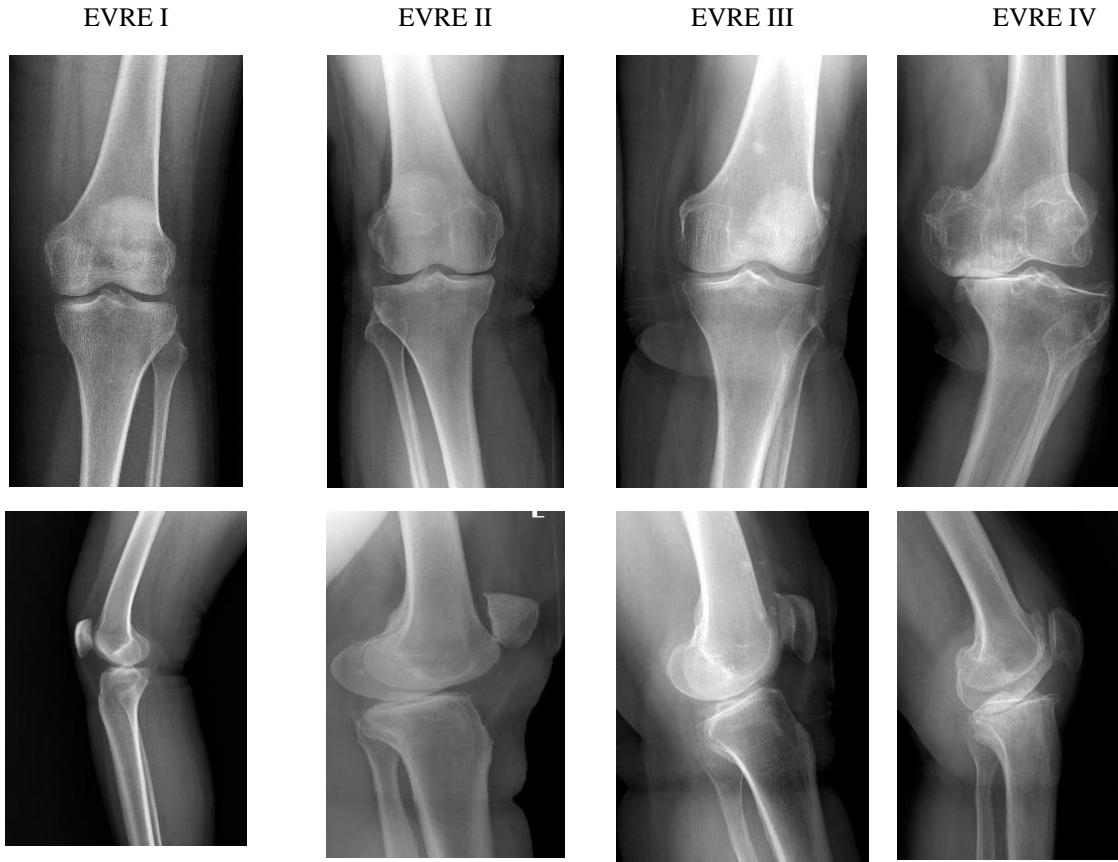
Yerel etik kuruldan (*Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığı; 18.12.2019-2019.11.08*) gerekli izinler alınarak çalışmamız tasarlandı. Polikliniğimize 01.01.2018-31.12.2019 tarihleri arasında diz osteoartriti ile başvuran ve eklem içine TZP enjeksiyonu yapılmış olan hastalar geriye dönük olarak tarandı. Tek taraflı ya da bilateral TZP yapılmış olan 100 hasta verisine ulaşıldı. Bu hastalara TZP tedavisi sonrası izometrik ev egzersiz programı verilmişti. Bu hastalardan enjeksiyon öncesi Lysholm diz fonksiyonelliğini belirten anket doldurulmuş olan 80 tanesi çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan tek enjeksiyon sonrası 3 ay ve daha fazla süre geçenlerine e-posta ya da telefon yoluyla ulaşılarak sözel Lysholm anketi dolduruldu. Lysholm anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (6). Son enjeksiyonun üzerinden 3 aydan daha kısa ya da 1 yıldan daha fazla süre geçmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca herhangi bir nedenle diz operasyonu geçirmiş olan ve eklemleri tutabilecek sistemik hastalık tanısı alan hastalar da çalışmadan çıkarıldı. Elde edilen hastaların enjeksiyondan önce çekilmiş diz grafileri değerlendirilerek şüpheli ve hafif derece diz osteoartriti bulunanlar Grup 1, orta ve ileri evre diz osteoartriti bulunan hastalar Grup 2 olarak sınıflandırıldı. 1. grupta 44 hasta, 2. grupta 56 hasta mevcuttu. Hastaların demografik verileri geriye dönük olarak tarandı.

TZP (Trombositten Zengin Plazma) uygulaması, sadece tek hekim tarafından yapılmış olan ve sadece tek tip TZP kiti (GloPRP, *GloTech Co.Ltd.KR*) kullanılmış olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hekimler arası uygulama farkı ve kitler arası etkinlik farkı oluşması bu şekilde engellenmiş oldu.

Radyolojik değerlendirme: Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinikte daha önceki başvurularında çekilmiş olan 2 yönlü diz grafileri ise başka bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Bu grafiler

Kellgren-Lawrence diz osteoartrit radyolojik evrelemesine göre sınıflandırıldı (7) (Şekil 1).

### KELLGREN – LAWRENCE SINIFLAMASI



Şekil 1: Diz osteoartritinde Kellgren-Lawrence radyolojik evrelemesi

Bu sınıflandırmaya göre şüpheli, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 4 evre osteoartrit tipi tanımlanmıştır. Evre 1’de eklem aralığında şüpheli daralma ve muhtemel osteofit öncüsü lezyonlar mevcuttur. Evre 2’de belirgin osteofitler ve eklem aralığında şüpheli daralma mevcuttur. Evre 3’te orta derece osteofitlerin varlığına, belirgin eklem aralığında daralma ve kemik kontürlerinde şüpheli deformasyon eklenir. Evre 4’te ise geniş osteofitler, eklem aralığında belirgin daralma, ileri derecede skleroz ve kemik kontürlerinde belirgin deformite dikkati çekmektedir. Biz çalışmamızda Evre 1 ve 2 osteoartriti olan olguları birinci grupta ele alırken, Evre 3 ve 4 osteoartriti olan olguları ikinci gruba dahil ettik.

#### İstatistiksel Değerlendirme

#### Lysholm Diz Fonksiyon Skorlama Sistemi

Lysholm diz skorlama sistemi diz fonksiyonelliğinin belirlenmesi için kullanılan bir ankettir. Hastalara aksama, destek kullanımı, kilitlenme, boşalma, merdiven çıkma, çömelme, şişlik ve ağrı ile ilgili sorular yöneltilir. Toplam 100 puan üzerinden değerlendirilir. Yüksek puan alınması iyi fonksiyonel durumu göstermektedir. (Şekil 2) Lysholm skorlama sisteminin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve rutin olarak kliniğimizde kullanılmaktadır (6).

Tüm hastaların demografik özellikleri incelendi. Her iki gruptaki hastaların TZP yapılan dizlerinin enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası Lysholm skorlarındaki değişim mix-model varyans analizi (ANOVA) testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Örneklem miktarının küçük olması ve grupların homojen olmaması nedeni ile şüpheli ve hafif derecede osteoartrit bulguları olan hastalar ilk gruba alındı. Orta ve ileri derece osteoartriti olan hastalar ise ikinci grup olarak planlandı. Non-parametrik verilerin karşılaştırılması gerçekleştirildi.

## BULGULAR

**Tablo 1:** Verilerin demografik analizi ve sonuçların dağılımı.

	Grup 1	Grup 2
Osteoartrit evresi (Kellgren-Lawrence sınıflamasına göre)	Evre I ve II OA	Evre III ve IV OA
Denek sayısı (n)	44	56
Yaş ortalaması	52	64
Cinsiyet (K/E)	3/1	3/1
Lysholm diz skoru (LDS) ortalaması (Enjeksiyon öncesi)	44	36
Lysholm diz skoru ortalaması (Enjeksiyon sonrası)	85	61
LDS değişimi	41*	25**

(LDS: Lysholm diz skoru. \* $p < 0,05$ , \*\* $p > 0,05$ )

Ancak her iki gruptaki hastaların Lysholm skorlarının enjeksiyon sonrası arttığı belirlenmiştir. Her iki grubun TZP enjeksiyonu öncesindeki ve TZP enjeksiyonu sonrasındaki Lysholm skorları arasındaki

Ortopedi ve travmatoloji polikliniği kayıtlarında diz eklemine PRP yapılan 80 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde hastaların yaş ortalamaları 1. grupta 52 ve 2. Grupta 64 idi. Her iki grupta erkek ve kadın cinsiyetler arasında kadın (%72) cinsiyet lehine bir dağılım mevcuttu. Hastaların şikâyetleri geriye dönük olarak incelendiğinde, tüm hastalarda istirahat eklem ağrısı, uzun süreli yürüyüş sonrası eklemde ağrı mevcuttu. Birinci gruptaki hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrasındaki Lysholm diz skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Ancak 2. gruptaki Lysholm skorları arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 1).

fark, hastaların diz osteoartriti şiddetleri farklı olduğu için değerlendirmeye alınmamış, sadece skorlardaki değişim değerlendirilmiştir.



	<b>LYSHOLM SKORU</b>	
---	----------------------	---

HASTANIN ADI SOYADI:	TARİH:
TELEFON:	ÖNTANI:
TARAF/YAŞ:	

TOPALLAMA	a) Yok	5
	b) Hafif ya da bazen	3
	c) Ciddi (ağır) ve sürekli	0

DESTEK	a) Yok	5
	b) Baston veya koltuk değneği	2
	c) Yük vermek imkansız (basamıyor)	0

KİLİTLENME	a) Yok	15
	b) Takılma hissi var, kilitleme yok	10
	c) Ara sıra (bazen) kilitleme	6
	d) Sıklıkla kilitleme	2
	e) Muayenede kilitli diz	0

GÜVENSİZLİK	a) Boşalma hissi yok	25
	b) Spor veya ağır egzersizle bazen	20
	c) Spor veya ağır egzersizle sık sık (spor yapamıyor)	15
	d) Günlük aktivitelerde bazen	10
	e) Günlük aktivitelerde sık sık	5
	f) Her adımda boşalma hissi	0

AĞRI	a) Yok	25
	b) Ağır egzersizde bazen ve hafif ağrı	20
	c) Ağır egzersizde belirgin ağrı	15
	d) 2 km.den fazla yürümekle veya sonrasında belirgin	10
	e) 2 km.den az yürümekle veya sonrasında belirgin	5
	f) Sürekli	0

ŞİŞLİK	a) Yok	10
	b) Ciddi egzersizle	6
	c) Günlük aktivitelerle	2
	d) Sürekli	0

MERDİVEN ÇIKMA	a) Sorunsuz	10
	b) Hafif zorlanma	6
	c) Tek tek çıkma	2
	d) Çıkamıyor	0

ÇÖMELME	a) Sorunsuz	5
	b) Hafif zorlanma	4
	c) 90 dereceden fazla çömelememe	2
	d) Çömelememe	0

TOPLAM PUAN:

Şekil 2: Lysholm diz fonksiyonelliği ölçeği

## TARTIŞMA

Diz osteoartritinin erken dönem cerrahi dışı tedavileri arasında yer alan Trombosit Zengin Plazma uygulaması, son dönemde artan bir eğilimle rutin uygulamalar arasına girmiştir. Özellikle erken dönem osteoartriti bulunan hastalarda, TZP uyguladığımızda anlamlı sonuçlar elde ettik. Hastaların hem ağrısında azalma hem de fonksiyonelliğinde artma izlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda da TZP tedavisinin diz osteoartritinde diğer tedavi modaliteleri kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Di ve ark. TZP enjeksiyonunun en az intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyonu kadar etkin olduğunu göstermişlerdir (8). Yapılan başka bir prospektif çalışmada ise TZP tedavisinin proloterapiden (25% dekstrozu) daha etkin olduğu bulunmuştur.(9) TZP yapılan hastalarda fonksiyonellikte artış ve ağrıda azalma görülmekte ise de Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile incelendiğinde anlamlı bir fark oluşmamaktadır.(10) Bu çalışmalarda osteoartrit evresi göz önüne alınmamış ve erken ya da geç dönem diz osteoartritleri arasında değerlendirme yapılmamıştır.

Diz osteoartritinde eklem içi TZP uygulamaları bir veya birden fazla uygulama şeklinde yapılabilir. Biz çalışmamızda tek enjeksiyon sonrası sonuçları değerlendirdik; Kallgren-Lawrence sınıflamasına göre evre I ve II olan hastaların tek enjeksiyondan daha fazla fayda gördüğünü ortaya koyduk. Yapılan bazı çalışmalarda tek doz TZP uygulamasının etkili olduğu gösterilmiştir (3,10,11). Ancak Levy ve arkadaşları üçer hafta aralıklı 3 enjeksiyon önermektedirler (12). Özellikle Kellgren-Lawrence evre III ve IV olan hastalarda tek doz ile yeterli sonuç alınamayacağı da belirtilmektedir (13,14).

Genel olarak TZP, içerdiği trombositlerin alfa granüllerinin degradasyonu ile açığa çıkan büyüme ve farklılaşma faktörleri aracılığıyla etki etmektedir (4). Erken evre diz osteoartriti olan hastalarımız ileri evre osteoartriti olanlara hastalara göre daha fazla fayda

görmüştür. Bunda TZP'nin içerdiği büyüme ve farklılaşma faktörlerinin rol oynadığını düşünmekteyiz. Bu faktörler aracılığı ile doku yenilenmesinin belli bir dereceye kadar mümkün olacağı öngörülmektedir (2,3,12). Trombositlerin içerdiği başlıca büyüme faktörleri arasında PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü), TGF (Transforme edici büyüme faktörü), FGF (Fibroblast büyüme faktörü), VEGF (vasküler endotel kaynaklı büyüme faktörü) ve çeşitli interlökinler (IL) yer alır (15-17). Eklem içi TZP enjeksiyonu sonrası açığa çıkan bu faktörler endojen hyaluronik asit sentezini düzenleyerek kıkırdak dokunun yenilenmesinde ve korunmasında rol alırlar. Ayrıca eklem lubricasyonuna da katkıda bulunurlar (18,19). Polikliniğimize başvuran hastalar arasında özellikle erken dönem osteoartriti olanların daha fazla fayda görmesini, eklem kıkırdak dokularının rejenerasyon kapasitesine bağlamaktayız. Benzer sonuçların alındığı bazı çalışmalarda da erken dönem osteoartriti dizlerde eklem içi TZP uygulamasının daha etkin olduğu gösterilmiştir (13,14). Özellikle Kellgren – Lawrence Tip I ve II hastalarda hem daha etkili hem de daha güvenli olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (13,19).

Eklem içi TZP enjeksiyonu sonrası elde edilen kıkırdak rejenerasyonunda osteoartritin şiddeti kadar, hazırlanan plazmanın trombosit yoğunluğunun ve içerdiği lökosit miktarının da etkisi mevcuttur (8,20,21). Genel olarak TZP preparatlarının kandaki trombosit konsantrasyonunun 3 ila 5 katına ulaşması beklenmektedir. Trombosit konsantrasyonunun 5 kattan daha fazla olmasının, etkinliği değiştirmediği gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda kullanılmış olan kitlerin trombosit konsantrasyonunu 5 katına kadar artırdığı bilinmektedir. Ancak kullanmış olduğumuz kitler lökositten ve trombosit zengin plazma hazırlamaktadır. Literatürde lökositten fakir TZP kullanılmasının daha etkili olduğuna dair çalışmalar mevcutsa da genel olarak literatür,

trombositlerin ayrışması esnasında lökositlerin ayrıştırılmasının zor ve gereksiz olduğu konusunda hemfikirdir (5,13,22-24). Mevcut lökositlerin enflamasyonu baskılamasının, eklem ağrısının azalmasında rol oynadığı düşünülmektedir (11). Bizim çalışmamızda da lökositlerin ayrıştırılmaması herhangi bir probleme neden olmamış, TZP etkinliğine de katkıda bulunmuştur.

Çalışmamızın retrospektif tasarımı yapılmış olması en önemli eksikliğidir. Hastaların verilerine geriye dönük olarak ulaşılmıştır. Bu yüzden erken dönem fonksiyonları ve ağrıya yanıtları tam olarak değerlendirilememiştir. Çalışmamızın bir diğer eksik tarafı, TZP dışında başka bir tedavi modalitesi veya plasebo ilaç uygulaması ile karşılaştırma olanağı bulunamamış olmamızdır. İleride yapılacak daha geniş çaplı kontrollü prospektif çalışmalar ile daha değerli bulgulara ulaşılabilecektir. TZP'nin etkinliğinin daha açık bir şekilde ortaya konması mümkün olacaktır.

*Etik Kurul Onamı:* Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığı; 18.12.2019-2019.11.08.

## KAYNAKLAR

1. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, Katz JN, Hooper G, Gray A et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1672-82.
2. Dhillon MS, Patel S, John R. PRP in OA knee - update, current confusions and future options. *SICOT J*. 2017;3:27.
3. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013;41(2):356-64.
4. Gobbi A, Fishman M. Platelet-rich plasma and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in sports medicine. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2016;24(2):69-73.
5. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med*. 2014;42(5):1204-10.
6. Celik D, Coskunsu D, Kilicoglu O. Translation and cultural adaptation of the Turkish Lysholm knee scale: ease of use, validity, and reliability. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(8):2602-10.
7. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
8. Di Y, Han C, Zhao L, Ren Y. Is local platelet-rich plasma injection clinically superior to hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):128.
9. Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SHR, Entezary SR, Zamanabadi MN, Alebouyeh MR. The effects of injecting intra-articular platelet-rich plasma or prolotherapy on pain score and function in knee osteoarthritis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:73-9.
10. Guillibert C, Charpin C, Raffray M, Benmenni A, Dehaut FX, El Ghobeira G et al. Single injection of high volume of autologous pure prp provides a significant improvement in knee osteoarthritis: A prospective routine care study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6).
11. Martini LI, Via AG, Fossati C, Randelli F, Randelli P, Cucchi D. Single Platelet-Rich Plasma Injection for Early Stage of Osteoarthritis of the Knee. *Joints*. 2017;5(1):2-6.
12. Levy DM, Petersen KA, Scalley Vaught M, Christian DR, Cole BJ. Injections for knee osteoarthritis: corticosteroids, visco-supplementation, platelet-rich plasma and

- autologous stem cells. *Arthroscopy*. 2018;34(5):1730-43.
13. Sucuoğlu H, Ustunsoy S. The short-term effect of PRP on chronic pain in knee osteoarthritis. *Agri*. 2019;31(2):63-9.
  14. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: A prospective randomized controlled study. *Orthopade*. 2019;48(3):239-47.
  15. Bansal H, Comella K, Leon J, Verma P, Agrawal D, Koka P et al. Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis. *J Transl Med*. 2017;15(1):141.
  16. Frechette JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res*. 2005;84(5):434-9.
  17. Xing D, Wang B, Zhang W, Yang Z, Hou Y, Chen Y et al. Intra-articular platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and risk of bias considerations. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(11):1612-30.
  18. Noth U, Steinert AF, Tuan RS. Technology insight: adult mesenchymal stem cells for osteoarthritis therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(7):371-80.
  19. Southworth TM, Naveen NB, Tauro TM, Leong NL, Cole BJ. The Use of Platelet-Rich Plasma in Symptomatic Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2019;32(1):37-45.
  20. Fotouhi A, Maleki A, Dolati S, Aghebati-Maleki A, Aghebati-Maleki L. Platelet rich plasma, stromal vascular fraction and autologous conditioned serum in treatment of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother*. 2018;104:652-60.
  21. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259-72.
  22. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, Yasar E, Yazicioglu K. Platelet-rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2013;41(11):2609-16.
  23. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2016;44(3):792-800.
  24. Kanwat H, Singh DM, Kumar CD, Alka B, Biman S, Aman H. The effect of intra-articular allogenic platelet rich plasma in Dunkin-Hartley guinea pig model of knee osteoarthritis. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2017;7(3):426-34.

## SIÇANLARDA SİMVASTATİN UYGULAMASI İLE OLUŞAN ANKSİYOJENİK- BENZERİ DAVRANIŞTA NİTRİK OKSİTİN ETKİSİ

### *Effect of Nitric Oxide on Anxiogenic-like Behavior Induced by Simvastatin Administration in Rats*

Mehmet ALKANAT<sup>1</sup>, Hafize ÖZDEMİR<sup>2</sup>, Şükrücan Hasan BAYTAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji A.D., GİRESUN, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hast. Hemşireliği A.D., GİRESUN, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji A.D., TRABZON, TÜRKİYE

#### ÖZ

#### ABSTRACT

**Amaç:** 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini engelleyen statinler tüm dünyada hiperlipidemilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Statin ailesinin önemli bir üyesi olan simvastatinin, çeşitli çalışmalarda nitrik oksit miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, simvastatin kullanımına bağlı olarak değişen anksiyete seviyesine, nitrik oksit düzeyinin etki edip etmediği araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Sprague-Dawley cinsi sıçanlardan, her grupta 8 denek olmak üzere, 7 grupta deneklerin anksiyete düzeyinin gözlenmesi için yükseltilmiş artı labirent ve açık alan testi uygulandı. Çözücü grubuna fosfat tamponlu çözelti uygulanırken, yalnızca simvastatin alan gruba 20 ve 40 mg/kg dozda simvastatin uygulandı. Diğer iki gruptaki deneklere 20 mg/kg simvastatine ek olarak 10 mg/kg L-NAME, diğer gruba ise 50mg/kg L-NAME uygulandı. Kalan son iki gruba 40 mg/kg simvastatin ile 10 ve 50 mg/kg L-NAME dozları uygulandı. Çözücü ve ilaç uygulamasının 1, 4, 7, 10, 15, 21 ve 28. günlerinde tüm gruplar test edildi. Yükseltilmiş artı labirent kapalı kolda kalma süresi ve açık alan testi marjın zamanları ölçüldü. Sıçanlara uygulanan çeşitli simvastatin ve L-NAME dozlarının, yükseltilmiş artı labirent ve açık alan testine etkisi, iki yönlü varyans analizi kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yükseltilmiş artı labirent testinde sadece simvastatin 40 mg/kg grubunun çözücü grubuna göre kapalı kol kalma süresinin anlamlı olarak arttırdığını gösterdi (p<0.05). Ayrıca açık alan testinde simvastatin 20 ve 40 mg/kg grubu çözücü grubuna göre marjın süresini anlamlı olarak arttırdı (p<0.05). 10 ve 50 mg/kg L-NAME dozları simvastatinin yarattığı etkiyi ortadan kaldırdı. Bulgularda gözlenen kapalı kolda kalma zamanının ve marjın süresinin artışı anksiyojenik benzeri davranış olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Bulgular simvastatin uygulaması ile oluşan anksiyojenik-benzeri davranışın L-NAME etkisiyle engellendiğini, dolayısıyla simvastatin uygulamasıyla oluşan anksiyojenik-benzeri davranışın nitrik oksit mekanizmasıyla düzenlendiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Statinler, simvastatin, nitrik oksit, anksiyete, yükseltilmiş artı labirent, açık alan.

**Objective:** Statins which inhibit cholesterol synthesis by inhibiting 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase enzymes are used widely for treatment of hyperlipidemia. In this study, altered anxiety levels by simvastatin use have been investigated to assess whether these effects are caused by changed nitric oxide levels.

**Material and Methods:** Seven groups of animals each consisting of 8 Sprague Dawley rats were tested by elevated plus maze and open field methods, to observe anxiety levels. The vehicle group was administered phosphate buffered saline alone while two of simvastatin groups were administered 20 or 40 mg/kg simvastatin and vehicle. Another two groups of animals were both administered 20 mg/kg simvastatin with vehicle. When one of these groups was additionally administered 10 mg/kg L-NAME, the other group was given 50 mg/kg L-NAME along with simvastatin. Remaining two groups were both given 10 and 50 mg/kg L-NAME doses along with 40 mg/kg simvastatin. All groups were tested in the 1<sup>st</sup>, 4<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> days of vehicle or drug administration. The research was analyzed using two way analyzes of variances.

**Results:** In the elevated plus maze test, simvastatin alone showed that the 40 mg / kg group significantly increased the closed arm time compared to the solvent group (p<0.05). Moreover, in the open field test, simvastatin 20 and 40 mg / kg groups significantly increased the margin duration compared to the solvent group (p<0.05). Doses of 10 and 50 mg/kg L-NAME abolished the effect created by simvastatin. The increase in closed arm time and margin time observed in the findings was evaluated as anxiogenic-like behavior.

**Conclusion:** The findings show that the anxiogenic-like behavior caused by the administration of simvastatin is prevented by the effect of L-NAME, thus the anxiogenic-like behavior caused by the administration of simvastatin is regulated by the nitric oxide mechanism.

**Keywords:** Statins, simvastatin, anxiety, nitric oxide, elevated plus maze, open field



Yazışma Adresi / Correspondence:

Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji A.D., GİRESUN, TÜRKİYE

Tel / Phone: 454 3101600-3055

Geliş Tarihi / Received: 29.11.2019

ORCID NO: <sup>1</sup>0000-0001-8079-3749, <sup>2</sup>0000-0002-7714-9925

Dr. Mehmet ALKANAT

E-posta / E-mail: mehmet.alkanat@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 25.08.2020

<sup>3</sup>0000-0002-8530-8930



## GİRİŞ

Statinler, Endo ve arkadaşları tarafından tanımlanmış kolesterol sentezinde görev alan 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA) enzim inhibitörü ajanlardır (1). Bu ilaçlar hiperlipidemili hastalıklarda kolesterol düzeyini düşürerek serebrovasküler ve koroner kalp hastalıklarının riskini azaltmayı amaçlar. Mekanizma; kolesterol sentezinde mevalonat yoluna etki ederek kolesterol üretiminin baskılanmasıdır. Mevalonat oluşumunun kısıtlanması çeşitli fizyolojik fonksiyonları olan farnesil olan proteinlerin, geranil geranil pirofosfat ve koenzim Q gibi metabolitlerin yapımının engellenmesi ve statinlerin pleitropik etkilerinin görülmesine neden olur (2).

Statinler çeşitli çalışmalarda inflamasyonu azaltıcı, dolaşımı düzenleyici, çeşitli kanser vakalarında yararlı etkilerinin yanında, başta rabdomiyoliz ve karaciğer hasarı ile birlikte merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine yan etkileri gösterilmiştir (3). Sinir sistemine etkileri genellikle üretim biçimlerine göre değişen hidrofilik ve lipofilik özellik taşıyıp taşımadığına bağlıdır. Anti inflamatuvar özellikleri nitrik oksit (NO) seviyesini, tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 gibi ajanlar üzerinden gösterdiği ifade edilmiştir (4-7). Statinler hücre zarının biyofiziksel amfifilik özelliğinin değişmesine neden olur. Morata ve arkadaşları statinlerin hücre zarında lipid bilayer tabakanın elastisitesini değiştirdiği, nano partikül düzeyde biriktiğini ve bu etkilerin hücre zarı geçirgenliğini ve fosfolipid kalınlığının değişimine neden olduğunu ifade etmiştir (8). Bununla birlikte nerdeyse dörtte biri kolesterolden oluşan (9) MSS fonksiyonlarının kolesterol sentezini değiştiren bu ilaçlardan etkilenmiyor olması pek mümkün görünmemektedir. Keza, Vecka ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada hipolipidemik ilaçların beyin lipid kompozisyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (10). Thelen ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada ise simvastatinin yüksek dozda

MSS'de biriktiği, akut olarak kullanıldığında ise ABC-A1'in (ATP-binding cassette protein A1) upreglasyonuna neden olduğu ve beyin kolesterol düzeyini değiştirdiği rapor edilmiştir (11).

Çeşitli çalışmalarda simvastatinin endotel nitrik oksit sentaz (eNOS), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS)'a etki ederek NO düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (4,7). Laufs ve arkadaşları simvastatin uygulamasının endotel hücrelerinde eNOS'u artırıp, NO üretimine neden olduğunu bildirmişlerdir (5). Simvastatin uygulamasıyla artan eNOS düzeyi transkripsiyon faktörlerinden protein kinaz B ekspresyonundaki artışı ile gerçekleşmektedir (12). Gao ve arkadaşları, simvastatinin MSS'den nNOS mRNA ekspresyonunun artırarak NO üretimini artırdığını rapor etmiştir. Simvastatin bu ekspresyona NOS-mRNA stabilitesini arttırarak etki etmektedir (7).

L omega -nitro-L-arginin-metil ester (L-NAME) yaygın olarak kullanılan seçici olmayan NOS inhibitörüdür. Çalışmalarda NO'nun etkilerini test/redükte etmek için kullanılır. Bu çalışmada da kan beyin bariyerini aşmış MSS'de biriktiği bilinen simvastatinin NO üretimini etkileyerek deneklerde anksiyete benzeri davranış değişimine neden olup olmadığı L-NAME kullanılarak test edilip araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için yerel etik kuruldan gerekli izinler alındı (Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı, 14.04.2009- 2009/6-2). Çalışmada 56 adet 5 – 6 aylık, 250 – 350 g ağırlığında Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Denekler çalışma başlangıcından iki ay önce; ışığı, sıcaklığı ve nemi yapay olarak kontrol edilen elevasyon ünitesine alındı. Çalışma süresince 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ışık periyodu sağlandı. Ortam sıcaklığı 22±2

$^{\circ}\text{C}$  ve nem oranı  $\%60\pm 10$  olarak korundu. Sıçanlara ad-libitum beslenme uygulandı.

Aşağıda listelendiği gibi, denekler rastlantısal tablo yardımı ile 7 gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirme yapılabilmesi için her grupta 8 adet sıçan kullanıldı.

#### *Çalışma grupları;*

Grup I: Çözücü (fosfat tamponlu tuz çözeltisi (FTTÇ) + Serum fizyolojik (SF))

Grup II: Simvastatin 20 mg/kg + SF

Grup III: Simvastatin 40 mg/kg + SF

Grup IV: Simvastatin 20 mg/kg + L-NAME 10 mg/kg

Grup V: Simvastatin 40 mg/kg + L-NAME 10 mg/kg

Grup VI: Simvastatin 20 mg/kg + L-NAME 50 mg/kg

Grup VII: Simvastatin 40 mg/kg + L-NAME 50 mg/kg

Çözücü grubuna (grup I) 0.5 ml FTTÇ oral yoldan, SF 0.5 ml hacminde intraperitoneal (İP), ilaç gruplarına 0.5 ml FTTÇ içinde simvastatin 20 ve 40 mg/kg süspansiyon hale getirilerek oral yoldan uygulandı. Yalnızca simvastatin alan II ve III. gruplara, belirtilen dozlarda oral, SF ise 0.5 ml hacminde İP olarak uygulandı. Simvastatin+L-NAME alan gruplara (Grup IV-VII) belirtilen dozlarda simvastatin oral yoldan, L-NAME ise 10 ve 50 mg/kg dozlarında İP olarak uygulandı. Seçilen L-NAME dozları simvastatin ile NO etkileşimini konu alan diğer bir çalışmadan kaynak almıştır (13). Tüm çözücü ilaç ve uygulamaları 28 gün boyunca sabah 08.00 ile 10.00 saatleri arasında gerçekleştirildi. İP uygulamalar ise her deneğin oral uygulamasından 4 saat sonra gerçekleştirildi.

#### *Yükseltilmiş artı labirent testi:*

Yükseltilmiş artı labirent (YAL) testi kemirgenlerde anksiyete düzeyinin ölçümünde en sık kullanılan modellerden biridir. Yöntemde; kapalı kol bölgelerinde ve açık kol bölgelerinde deneğin kaydettiği zaman, keşfedici davranışa karşın savunmaya dayalı davranış biçiminin anlaşılması sağlanır. Kapalı kolda kalma

süresi deneğin anksiyete düzeyinin göstergesi olarak kabul edilir.

Testte denekler platform başlangıç noktasına konulur ve 5 dakika süresince gözlenir. Bu çalışmada deneklerin platform üzerindeki hareketleri, bilgisayarlı görüntü işleme tabanlı analizler yapılabilmesi için video kaydı alınmıştır. Kaydedilen verilerin analizi için bilgisayar mühendisliği ile ortak geliştirilen bir program kullanıldı (14). Bu çalışmada elde edilen veriler Schrader ve arkadaşlarının uyguladığı tekrarlanan ölçümler ile test edildi (15). Testler çalışma başlangıcının 1, 4, 7, 10, 15 ve 28. günlerinde gerçekleştirilmiştir.

#### *Açık Alan Testi*

Bu yöntem ile deneğin lokomotor hareketleri ve çeşitli davranış parametreleri ölçülebilir. Fare ve sıçanların merkezden uzakta, platform duvarına yakın kısımlarda vakit geçirme isteği "tigmotaksi" olarak isimlendirilir ve anksiyete benzeri davranış olarak değerlendirilir (16). Bu çalışmada bilgisayar ile kayıtların alınabildiği bir açık alan (AA) sistemi kullanılmıştır (Coulbourn Instruments, Whitehall, PA. ABD). AA testinde deneklerin toplam hareket sayısı, katedilen mesafe, stereotipik hareket sayısı, vertikal hareket sayısı platformun marjin veya merkez bölgede geçirdiği süreler kaydedilmiştir. Tigmotaksi etkisini gösteren marjin zamanı anksiyojenik benzeri davranış olarak değerlendirilmiş ve ölçülmüştür (17).

#### *İstatistiksel Değerlendirme*

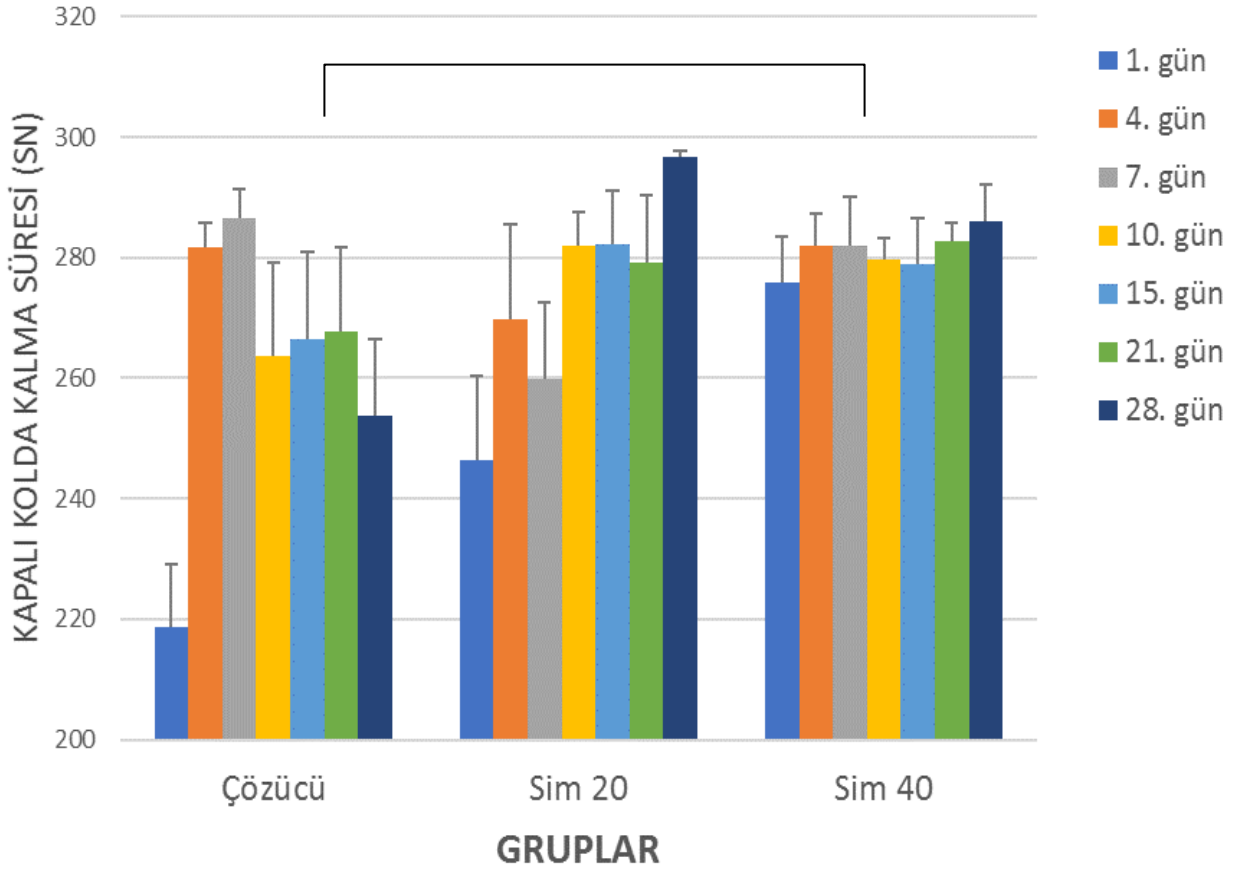
Deneklere uygulanan çeşitli simvastatin ve L-NAME dozlarının, YAL ve AA testine etkisi, iki yönlü varyans analizi (MANOVA) ile değerlendirildi. Öncelikle çözücü ve yalnızca simvastatin uygulanan gruplar arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı. Daha sonra simvastatin dozları sabit tutularak; simvastatin+çözücü ve simvastatin + L-NAME'in farklı dozlarının YAL ve AA testine etkileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Post-hoc testlerinde varyansların homojen olup olmadığı Levene testi ile değerlendirildi, sonrasında Post-Hoc Tamhane testi uygulandı. İlaç ve çözücü gruplarına uygulanan istatistiksel değerlendirmenin güvenilirliği, gözlenen güç testi ile değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizlerde anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak kabul edildi. Tüm testlerde veriler ortalama  $\pm$  SH (standart hata) olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS programının 22.01 sürümü kullanılarak gerçekleştirildi (Lead Technologies Inc., Chicago, IL., ABD).

## BULGULAR

### Yükseltilmiş Artı Labirent Bulguları

Yükseltilmiş artı labirent testi kapalı kolda kalma süreleri, çözücü, simvastatin 20, simvastatin 40 mg/kg grupları iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında (Şekil 1) gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ( $F=5,664$ ,  $p=0,004$ ). Post-hoc bulguları: Ç-Sim20 grupları arasında ortalama fark (OF): $-11,09$ ,  $p=0,272$ ; Ç - Sim40 grupları arasında OF:  $-17,64$ ,  $p=0,006$ ; Sim20-Sim40 grupları arasında OF: $-6,54$ ,  $p=0,469$  olarak bulundu.



**Şekil 1:** Çözücü, Simvastatin 20 ve Simvastatin 40 mg/kg Gruplarının Yükseltilmiş Artı Labirent Testi Kapalı Kolda Kalma Süreleri.

SN: saniye, Ç: çözücü, Sim20: simvastatin 20 mg/kg, Sim40: simvastatin 40 mg/kg

\* Çözücü – Simvastatin 40,  $p<0.01$

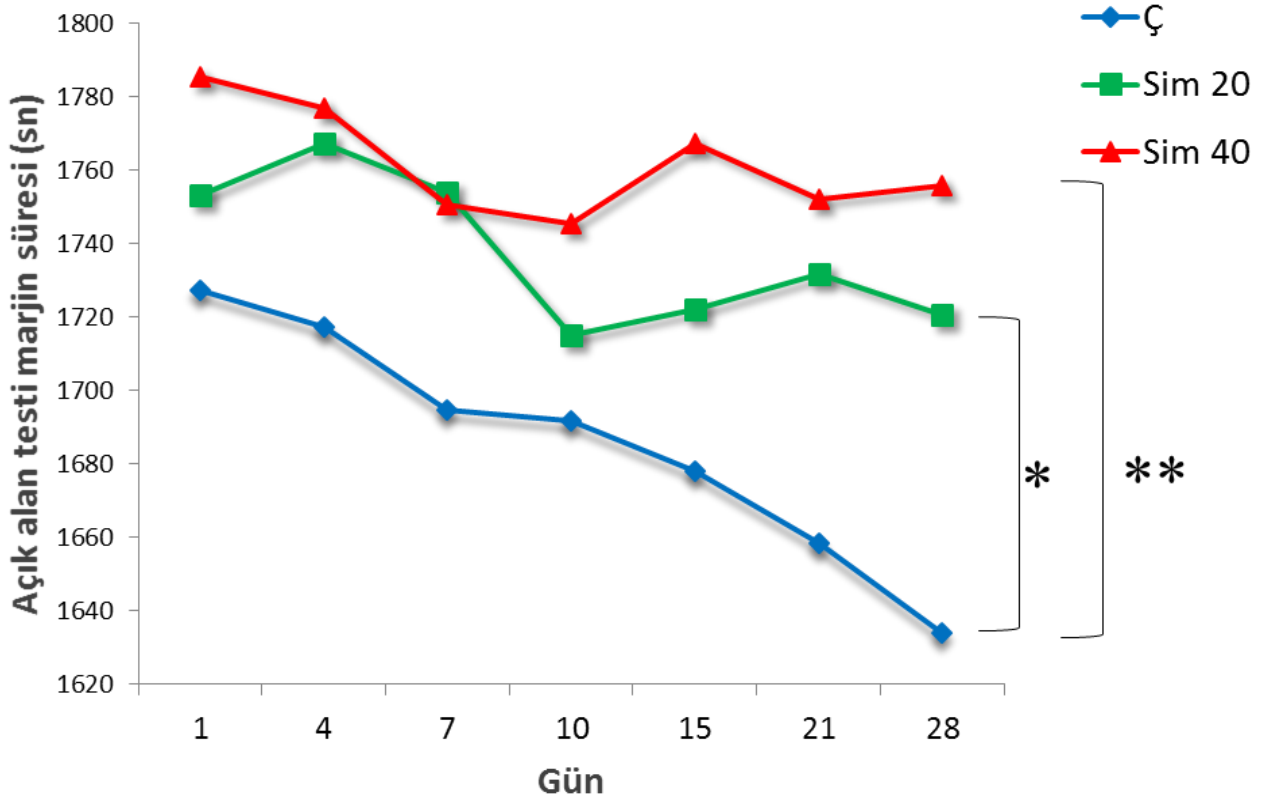
Yükseltilmiş artı labirent testi kapalı kolda kalma süreleri, simvastatin 20, simvastatin 20+L-NAME 10 ve simvastatin 20+L-NAME 50 mg/kg grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark görülmedi ( $F=0,773$ ,  $p=0,463$ ). Benzer şekilde YAL testi kapalı kolda kalma süreleri, Simvastatin 40, simvastatin 40+L-NAME 10 ve simvastatin 40+L-NAME 50 mg/kg grupları karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark yoktu ( $F=0,423$ ;  $p=0,656$ ). Yine çözücü grupları L-NAME alan gruplarla karşılaştırıldığında fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Çözücü grubunda azalan kapalı kolda kalma süresi habituasyon olarak değerlendirildi (15). Çözücü ile 40 mg/kg simvastatin + L-NAME alan gruplardakine çok benzer değerler elde ederken,

yalnızca simvastatin 40 mg/kg alan grup denekleri kapalı kolda kalmayı sürdürdü.

#### Açık Alan Testi Bulguları

Çözücü, simvastatin 20 ve simvastatin 40 mg/kg grupları AA marjin sürelerinin değerlendirilmesi:

Açık alan marjin süreleri, çözücü, simvastatin 20, simvastatin 40mg/kg grupları iki yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında (Şekil 2), gruplar arasında farkın anlamlı olduğu görüldü ( $F:14,997$ ;  $p<0,001$ ). Gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, çözücü ile simvastatin 20 arasında  $OF:-57,15$ ;  $p=0,007$ . Çözücü-Simvastatin40 mg/kg grupları arasında  $OF:-83,18$ ;  $p<0,001$ . Simvastatin 20-Simvastatin 40 grupları arasında  $OF: -26,02$ ,  $p=0,063$  olarak bulundu.



Şekil 2: Çözücü, Simvastatin 20 ve Simvastatin 40 mg/kg gruplarının Açık Alan Testi Marjin Süreleri

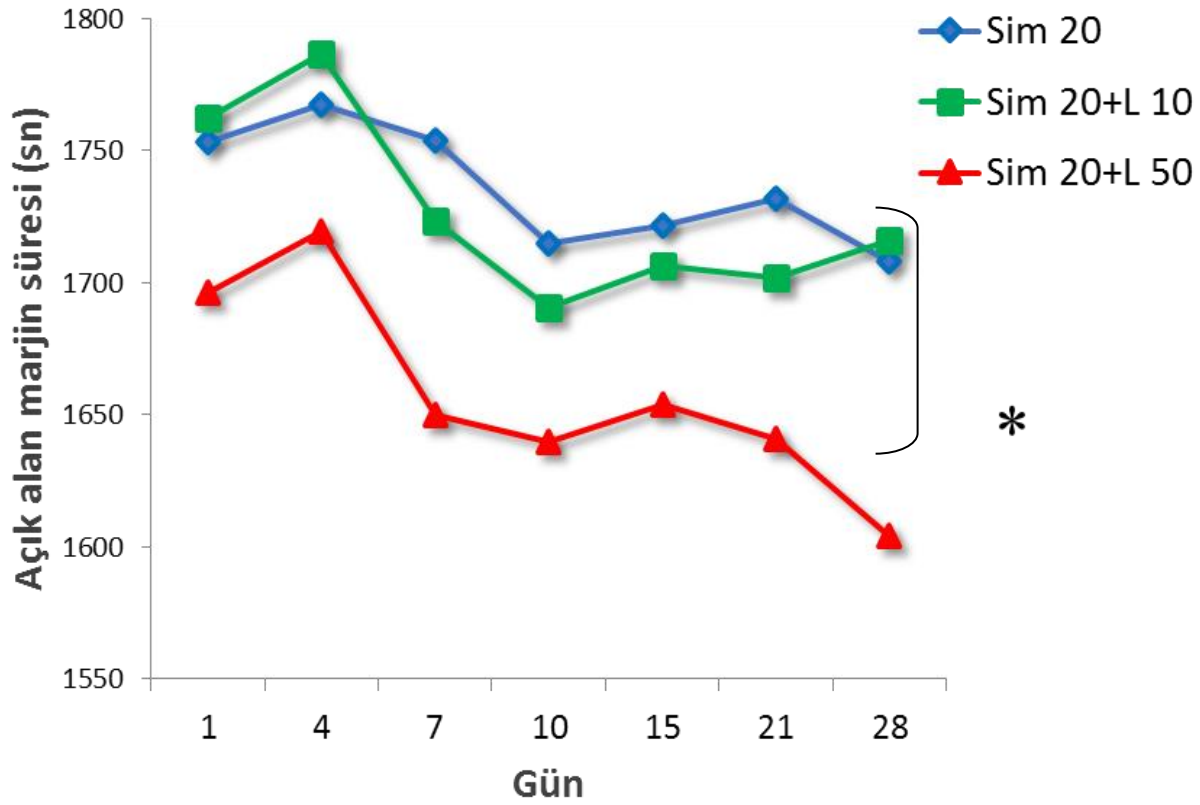
sn: Saniye, Sim20: simvastatin 20 mg/kg, Sim40: simvastatin 40 mg/kg.

\*: (Çözücü) – (Simvastatin 20),  $p<0,01$ , \*\*: (Çözücü)-(Simvastatin 40),  $p<0,01$

Simvastatin 20, simvastatin 20 + L-NAME 10 ve simvastatin 20 + L-NAME 50 mg/kg grupları AA marjın sürelerinin değerlendirmesi:

Açık alan testi marjın süreleri, (simvastatin 20), (simvastatin 20 + L-NAME 10) ve (simvastatin 20 + L-NAME 50) mg/kg grupları karşılaştırıldığında (Şekil 3), gruplar arasında istatistiksel olarak fark vardı

( $F:9,928$ ;  $p<0.001$ ). Açık alan marjın süreleri değerlendirildiğinde, (simvastatin 20) ile (simvastatin 20+L-NAME 50) arasında  $OF:88,22$ ;  $p<0,001$ . (simvastatin 20 + L-NAME 10) ile (simvastatin 20 + L-NAME 50) mg/kg grupları arasında  $OF:79,14$ ;  $p=0.005$ . (Simvastatin 20) ile (simvastatin 20 + L-NAME 10) grupları arasında ise herhangi bir fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).



Şekil 3: Simvastatin 20 mg/kg Gruplarının Açık Alan Testi Marjın Süreleri

sn: saniye, Sim20: simvastatin 20 mg, Sim20 + L10: simvastatin 20 +L-NAME 10 mg, Sim20 + L50: simvastatin 20 +L-NAME 50 mg.

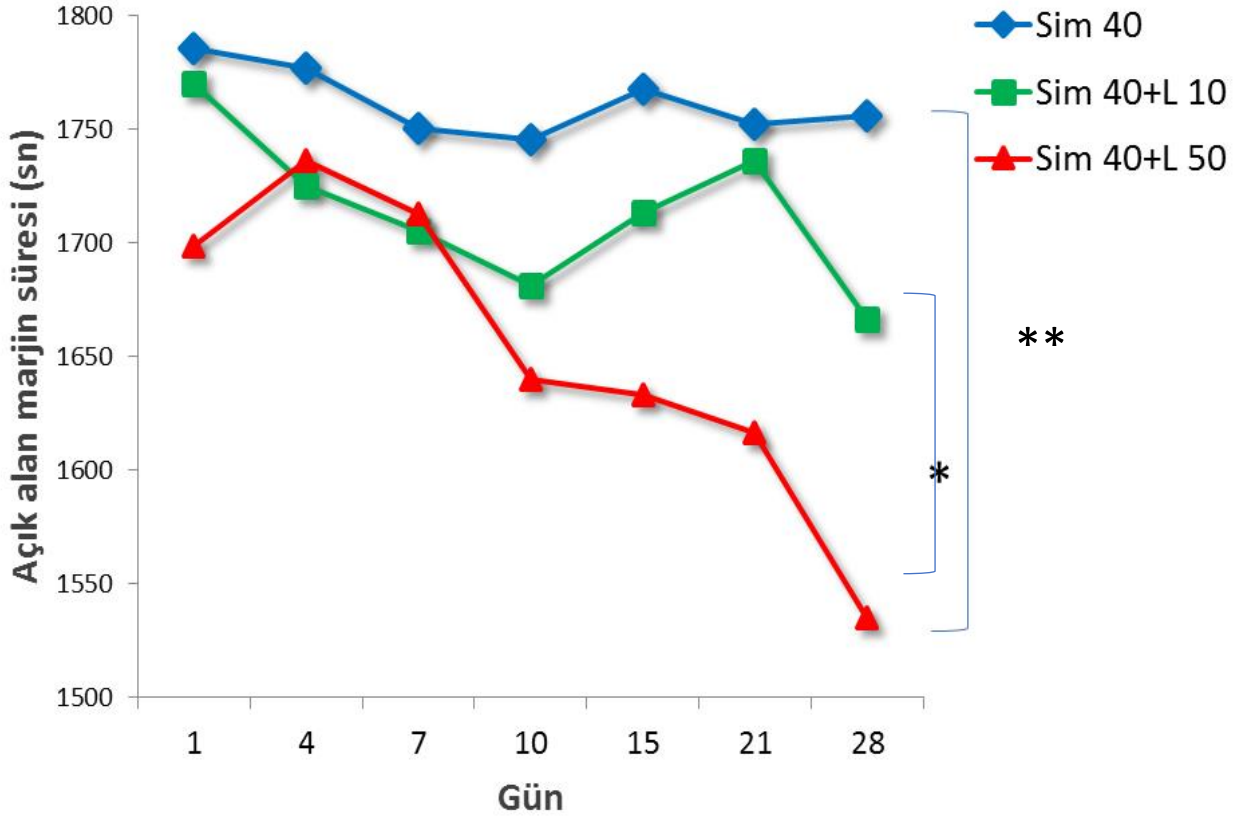
\* (simvastatin 20) – (simvastatin 20+L-NAME 50)  $p<0,001$

Simvastatin 40, simvastatin 40 + L-NAME 10 ve simvastatin 40 + L-NAME 50 mg/kg grupları AA marjın sürelerinin değerlendirmesi:

AA testi marjın süreleri, (simvastatin 40), (simvastatin 40 + L-NAME 10) ve (simvastatin 40 + L-NAME 50 mg/kg) grupları karşılaştırıldığında (Şekil 4), gruplar arasında istatistiksel olarak fark görüldü ( $F = 14,457$ ,

$p<0.001$ ). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise: Post-hoc bulguları: (Simvastatin 40) – (simvastatin 40 + L-NAME 10) grupları arasında  $OF: 47,95$ ,  $p=0,002$ . (Sim40) – (Sim40 + L50) grupları arasında  $OF:113,24$ ,  $p<0,001$ . (simvastatin 40 + L-NAME10) – (simvastatin 40 + L-NAME50) grupları arasında  $OF: 65,28$ ;  $p=0,041$  olarak bulundu.





Şekil 1: Simvastatin 40 mg/kg Gruplarının Açık Alan Testi Marjin Süreleri

sn: Saniye, Sim 40: simvastatin 40 mg, Sim 40 + L 10: simvastatin 40 +L-NAME 10 mg, Sim 40 + L 50: simvastatin 40 +L-NAME 50 mg

\*: (Simvastatin 40) – (Simvastatin 40 + L-NAME 10) p<0.05

\*\* (simvastatin 40 + L-NAME10) – (simvastatin 40 + L-NAME50) p<0.05

Açık alan testinde ambulatuvar hareket, stereotipik hareket ve lokomotor hareket değerleri arasında bir fark bulunamadı (p>0,05). Farkın olmayışı gruplar arasında somatik bir etkilenim olmadığını gösterdi.

## TARTIŞMA

Simvastatin ve fluvastatinin çeşitli dozları üzerinde yaptığımız ve uzaysal hafızanın ve günlük aktivitenin etkilendiğini gördüğümüz çalışmalarda deneklerin anksiyete benzeri davranış olarak kabul edilebilecek davranış değişimini gördük (18,19). Yukarıda bahsedildiği üzere statin grubu ilaçların pleiotropik etkileri arasında NO üretimini değiştirdiği ifade edilmiştir (4–7,12,20). Bu çalışmada ise simvastatinin

siçanlarda anksiyete seviyesine etkisinin NO aracılığıyla gerçekleşip gerçekleşmediğini test ettik. Çalışma bulguları çözücü, simvastatin 20 ve 40 mg/kg grupları arasında değerlendirildiğinde; simvastatin 20 ve simvastatin 40 mg/kg gruplarının AA testi marjin süresini çözücü grubuna göre arttırdığını gösterdi. Aynı zamanda simvastatin 40 mg/kg grubu, çözücü grubuna göre YAL testinde deneklerin kapalı kolda kalma süresini de arttırdı. Elde edilen bulgular simvastatinin deneklerde savunma davranışını arttırdığının göstergesiydi. Diğer bir ifadeyle artan savunma davranışı her iki test için anksiyojenik-benzeri davranış olarak kabul edilir (21). Bu etki, olasılıkla simvastatinin savunma davranışı gelişiminde görev alan nörotransmitter seviyelerini değiştirdiğini

göstermektedir. Bununla birlikte simvastatin uygulamasının MSS'de NO, asetilkolin, glutamat ve dopamin gibi nörotransmitter sistemlerine etkili olduğu rapor edilmiştir (4,7,20,22,23).

Çeşitli çalışmalarda simvastatinin eNOS, iNOS ve nNOS'a etki ederek NO düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (4-7). NO, nöromodülatör etkilerini Gama aminobütirik asit (GABA), glutamat ve kolinesteraz mekanizmalarına etki ederek oluşur (24). NOS'un, savunma davranışı ile ilgili amigdal çekirdekler, dorsolateral periaquaduktal (dIPAG) gri cevher, stria terminalisin yatak nükleusu, lateral septal nükleus, hipotalamik paraventriküler nükleus ve hipokampusda yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (25-27). Bu beyin bölgelerinden PAG'ın elektriksel veya kimyasal olarak uyarılması, savunma cevabına benzer davranışların ortaya çıkmasına neden olur (27). Ayrıca dIPAG'a NOS inhibitörleri enjeksiyonu anksiyolitik-benzeri etki oluştururken (28), NO-donörlerinden L-arjinin enjeksiyonu, NO düzeyini artırarak deneklerde savunma reaksiyonlarından; kaçma ve YAL platformundan atlama gibi anksiyojenik-benzeri davranış cevapları oluşturduğu bildirilmiştir (27).

Stres ve anksiyete ile ilgili hipotalamus, amigdala ve hipokampus ve bağlantılarında NOS enzimleri yoğun olarak bulunmaktadır (29). Kronik strese maruz bırakılan nNOS (-/-) gen yoksunu farelerin, aşırı NO üretilen farelerle karşılaştırılması sonucunda, nNOS (-/-) gen yoksunu fareler kronik stres modelinde antidepresan etkiler göstermişlerdir (30). Tavşanlarda rostral ventrolateral medullada NOS inhibisyonu fizyolojik strese baskılayıcı cevabı zayıflatmıştır (31). Volke ve arkadaşları NOS inhibitörlerinden L-NAME, L-NOARG, 7-Nitro indazol (7-NI) sistemik uygulanması sonrası YAL testi sonrasında farelerde anksiyolitik-benzeri davranışları gözlenmemiştir. Volke ve arkadaşları çalışmalarında siklik guanozin monofosfat (cGMP) inhibitörleri kullanarak etkiyi baskılamış ve NO'nun bu etkisini cGMP kaskadı

üzerinden gerçekleştirdiğini bildirmiştir (32). Slupski ve arkadaşları diazepam ve simvastatini çeşitli dozlarda deneklere uygulamış, diazepam ile kombine edilen simvastatin gruplarında diazepam'ın yarattığı anksiyolitik etki ortadan kalkmıştır (33). Yakın zamanda 32 çalışmayı inceleyen meta-analiz; 888 simvastatin tedavisi almış hastanın geri dönüşleri arasında, ilacın kendilerini daha "hasta" hissettirdiğidir (34).

Bulgularda ifade edildiği gibi 20 ve 40 mg/kg dozlarında simvastatin uygulaması anksiyojenik-benzeri davranışa neden olması; bu davranışın ise NO sistemi ile gerçekleşip gerçekleşmediği, NOS inhibitörü L-NAME ile test edildi. Bu amaçla simvastatin uygulamalarından sonra 10 ve 50 mg/kg dozlarında L-NAME uygulandı. Açık alan testlerinde 20 mg/kg simvastatin dozunda gözlenen anksiyojenik benzer davranış 50 mg/kg L-NAME dozu ile ortadan kaldırıldı. Simvastatin 40 mg/kg dozunda gözlenen anksiyojenik benzeri davranış ise L-NAME 10 ve 50 mg/kg dozları ile ortadan kaldırdı. Bulgulara göre elde ettiğimiz sonuçlar; simvastatin uygulaması ile gelişen anksiyojenik-benzeri davranışın NO mekanizmasını kullandığını gösterdi.

Literatürde simvastatin-anksiyete ilişkisini bir mekanizma ile açıklamaya çalışan tek çalışma Wang ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş, 1,10 mg/kg simvastatin uygulanan sıçanlarda anksiyolitik-benzeri davranışta glutamat-N-metil D-aspartat (NMDA) nörotransmisyonu üzerinden bu etkinin gerçekleşebileceği tartışılmış fakat metabotropik reseptör etkileniminden bahsedilmemiştir (35).

Glutamat, hipokampus, amigdal çekirdeklerde hafıza ve duygulanım hafızasının modülasyonunda görev aldığı gibi monoaminler hatta metabotropik presinaptik reseptörleri vasıtası ile GABA'nın düzeyinin düzenlenmesinde de görev alır (36,37). NMDA reseptörleri başlıca eksitator nörotransmisyonundan sorumlu iken, metabotropik mGlu II reseptörünün uyarılması anksiyolitik etkinlik yaratır. Çeşitli

çalışmalarda mGlu2/3 reseptör agonisti LY354740 uygulaması anksiyolitik etkinlikle sonuçlandığı gösterilmiştir (36–38). mGlu II tipi reseptörlerin %80’ni amidaloid kompleks presinaptik yerleşimli olup, bu bölgedeki nörotransmisyonu düzenlediği açıktır (36,39). mGlu III tipi reseptör blokajının yalnızca klasik YAL testlerinden elde edilen sonuçlardan ziyade affektif ağrı davranışı ve pavlovian korkusu olarak ifade edilen sürekli öğrenilmiş ve daha komplike çaresizlik testlerinde olumlu yanıtlar ortaya çıkardığı görülmüştür (36). Glutaminerjik sistem aktivitesi anlaşıldığı üzere yalnızca anksiyetenin artması/azalmasından ziyade diğer davranışsal kalıpların temelinin oluşmasında modülatör rol oynamaktadır. Zira glutaminerjik sistem NO ile yakından ilişkili mekanizmaya sahiptir (39). Bilindiği gibi NMDA reseptörlerinin glutamat ile uyarılması post sinaptik membranda hücre içine  $Ca^{++}$  girişine yol açar.  $Ca^{++}$ ’un NOS içeren nöronlara girişi Ca/kalmodulin aracılığıyla enzimin aktiflenmesini ve NO üretiminin gerçekleştirilmesine neden olur (40). Korku ve anksiyete düzeyinin korunmasında görev alan amigdalanın en önemli eksitator çıkışının glutaminerjik nöronlar olduğu bilinmektedir. Fakat burada görev alan glutamat reseptörleri yoğunlukla metabotropik glutamat reseptörleridir (38-40)

Bilindiği gibi anksiyete seviyesinin düzenlenmesinde NO, ACh, glutamat, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler etkilidir. Bu çalışmada simvastatinin yüksek dozlarda NO sistemini kullanarak anksiyojenik-benzeri etkiye neden olduğu gösterildi. Literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, bu etkiye NO-glutamat ilişkisinin aracılık ettiği bununla birlikte bu etkinimin metabotropik reseptörler üzerinden gerçekleştiğini düşündürdü. Aynı zamanda açık alan testinde gruplar arasında ambulatuvar hareket ve stereotipik farkının olmayışı etkinin somatize olmadığını açık göstergesiydi.

Simvastatin gibi kan beyin bariyerini aşmış MSS’de bu denli karmaşık etki gösterebilen bir ilaç, vakalarda

gösterildiği gibi santral etkinliklere neden olabilir. İlerleyen çalışmalarda davranış değişimlerinin gözlenmesine ek olarak duyulanım durumunun kontrolünde görev alan nörotransmitter seviyeleri ve MSS’de reseptör dağılımlarının ölçülmesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar tüm dünyada yaygın olarak kullanılan statin grubu ilaçların kullanımının düzenlenmesi, yan etkilerinin değerlendirilmesine katkı sağlayacaktır. Ayrıca duyulanım işlevinin statinler veya diğer farmakolojik ajanlarca değiştirilmesi, bu işlevin fizyolojik veya fizyopatolojik mekanizmalarına farklı bir bakış açısı kazandırılarak incelenmesini sağlayacaktır.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

*Etik Kurul Onamı:* Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurul Başkanlığı, 14.04.2009- 2009/6-2.

## KAYNAKLAR

1. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinium. The Journal of antibiotics. 1976;29(12):1346-8.
2. Fracassi A, Marangoni M, Rosso P, Pallottini V, Fioramonti M, Siteni S et al. Statins and the brain: more than lipid lowering agents? Current Neuropharmacology. 2019;17(1):59-83.
3. Goldman JA, Fishman AB, Lee JE, Johnson RJ. The role of cholesterol-lowering agents in drug-induced rhabdomyolysis and polymyositis. Arthritis and rheumatism. 1989;32(3):358-9.
4. McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, Sheng H, Pearlstein RD, Laskowitz DT et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2002;33(12):2950-6.

5. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*. 1998;97(12):1129-35.
6. Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yamashita T, Tanimoto A, Tasaki H et al. Statin treatment upregulates vascular neuronal nitric oxide synthase through Akt/NF-kappaB pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2007;27(1):92-8.
7. Gao L, Wang W, Zucker IH. Simvastatin inhibits central sympathetic outflow in heart failure by a nitric-oxide synthase mechanism. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2008;326(1):278-85.
8. Redondo-Morata L, Lea Sanford R, Andersen OS, Scheuring S. Effect of statins on the nanomechanical properties of supported lipid bilayers. *Biophysical Journal*. 2016;111(2):363-72.
9. Pfrieger FW. Role of cholesterol in synapse formation and function. *Biochimica et biophysica acta*. 2003;1610(2):271-80.
10. Vecka M, Tvrzicka E, Stankova B, Novak F, Novakova O, Zak A. Hypolipidemic drugs can change the composition of rat brain lipids. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2004;204(4):299-308.
11. Thelen KM, Rentsch KM, Gutteck U, Heverin M, Olin M, Andersson U et al. Brain cholesterol synthesis in mice is affected by high dose of simvastatin but not of pravastatin. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;316(3):1146-52.
12. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nature Medicine*. 2000;6(9):1004-10.
13. Kesim M, Kadioglu M, Okuyan M, Muci E, Erkoseoglu I, Kalyoncu NI et al. The evaluation of analgesic effects of simvastatin, pravastatin and atorvastatin in hot plate test. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012;16(6):789-96.
14. Sahin M, Ekinci M, Gedikli E, Baytan S. "Elevated Plus Maze on Based Computer Vision," *2007 IEEE 15th Signal Processing and Communications Applications*, Eskisehir, Türkiye. 2007. pp.1-4.
15. Schrader AJ, Taylor RM, Lowery-Gionta EG, Moore NLT. Repeated elevated plus maze trials as a measure for tracking within-subjects behavioral performance in rats (*Rattus norvegicus*). *PloS one*. 2018;13(11):e0207804.
16. Binder E, Droste SK, Ohl F, Reul JM. Regular voluntary exercise reduces anxiety-related behaviour and impulsiveness in mice. *Behavioural brain research*. 2004;155(2):197-206.
17. Baier CJ, Gallegos CE, Raisman-Vozari R, Minetti A. Behavioral impairments following repeated intranasal glyphosate-based herbicide administration in mice. *Neurotoxicology and teratology*. 2017;64:63-72. Doi:10.1016/j.ntt.2017.10.004 .
18. Baytan SH, Alkanat M, Okuyan M, Ekinci M, Gedikli E, Ozeren M et al. Simvastatin impairs spatial memory in rats at a specific dose level. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2008;214(4):341-9.
19. Baytan SH, Alkanat M, Ozeren M, Ekinci M, Akgun A. Fluvastatin alters psychomotor performance and daily activity but not the spatial memory in rats. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2006;209(4):311-20.
20. Wang Q, Tang XN, Wang L, Yenari MA, Ying W, Goh BC et al. Effects of high dose of simvastatin on levels of dopamine and its reuptake in prefrontal

- cortex and striatum among SD rats. *Neuroscience letters*. 2006;408(3):189-93.
21. Campos AC, Fogaca MV, Aguiar DC, Guimaraes FS. Animal models of anxiety disorders and stress. *Revista Brasileira de Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 2013;35 Suppl 2:S101-11.
22. Cibickova L, Hyspler R, Micuda S, Cibicek N, Zivna H, Jun D et al. The influence of simvastatin, atorvastatin and high-cholesterol diet on acetylcholinesterase activity, amyloid beta and cholesterol synthesis in rat brain. *Steroids*. 2009;74(1):13-9.
23. Wang Q, Wang PH, McLachlan C, Wong PT. Simvastatin reverses the downregulation of dopamine D1 and D2 receptor expression in the prefrontal cortex of 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonian rats. *Brain research*. 2005;1045(1-2):229-33.
24. Kuriyama K, Ohkuma S. Role of nitric oxide in central synaptic transmission: effects on neurotransmitter release. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1995;69(1):1-8.
25. Guimaraes FS, Beijamini V, Moreira FA, Aguiar DC, de Lucca AC. Role of nitric oxide in brain regions related to defensive reactions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005;29(8):1313-22.
26. Vincent SR, Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience*. 1992;46(4):755-84.
27. de Oliveira RW, Del Bel EA, Guimaraes FS. Behavioral and c-fos expression changes induced by nitric oxide donors microinjected into the dorsal periaqueductal gray. *Brain Research Bulletin*. 2000;51(6):457-64.
28. Onstott D, Mayer B, Beitz AJ. Nitric oxide synthase immunoreactive neurons anatomically define a longitudinal dorsolateral column within the midbrain periaqueductal gray of the rat: analysis using laser confocal microscopy. *Brain Research*. 1993;610(2):317-24.
29. Gulati K, Rai N, Ray A. Nitric oxide and anxiety. *Vitamins and hormones*. 2017;103:169-92. Doi:10.1016/bs.vh.2016.09.001
30. Echeverry MB, Guimaraes FS, Del Bel EA. Acute and delayed restraint stress-induced changes in nitric oxide producing neurons in limbic regions. *Neuroscience*. 2004;125(4):981-93.
31. Pshennikova MG, Bondarenko NA, Shimkovich MV. Nitric oxide as a factor of genetically determined resistance to stress damages and adaptive protection. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2001;132(5):1048-50.
32. Volke V, Wegener G, Vasar E. Augmentation of the NO-cGMP cascade induces anxiogenic-like effect in mice. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*. 2003;54(4):653-60.
33. Slupski W, Trocha M, Rutkowska M. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between simvastatin and diazepam in rats. *Pharmacological Reports*. 2017;69(5):943-52.
34. Ju A, Hanson CS, Banks E, Korda R, Craig JC, Usherwood T et al. Patient beliefs and attitudes to taking statins: systematic review of qualitative studies. *Br J Gen Pract*. 2018;68(671):e408-e419. Doi:10.3399/bjgp18X696365.
35. Wang Q, Zengin A, Deng C, Li Y, Newell KA, Yang GY et al. High dose of simvastatin induces hyperlocomotive and anxiolytic-like activities: The association with the up-regulation of NMDA receptor binding in the rat brain. *Experimental Neurology*. 2009;216(1):132-8.
36. Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, Linden AM, Monn JA, Schoepp DD. Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nature reviews Drug Discovery*. 2005;4(2):131-44.

37. Ferris P, Seward E, Dawson GR. Interactions between LY354740, a group II metabotropic agonist and the GABA(A)-benzodiazepine receptor complex in the rat elevated plus-maze. *Journal of Psychopharmacology* (Oxford, England). 2001;15(2):76-82.
38. Monn JA, Valli MJ, Massey SM, Wright RA, Salhoff CR, Johnson BG et al. Design, synthesis, and pharmacological characterization of (+)-2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY354740): a potent, selective, and orally active group 2 metabotropic glutamate receptor agonist possessing anticonvulsant and anxiolytic properties. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1997;40(4):528-37.
39. Ferraguti F. Metabotropic glutamate receptors as targets for novel anxiolytics. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;38:37-42. Doi:10.1016/j.coph.2018.02.004.
40. Cortese B, Phan KL. The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS spectrums*. 2005;10:820-30.



# YOĞUN BAKIMDA PERKÜTAN VE CERRAHİ TRAKEOSTOMİ DENEYİMLERİMİZ

## *Percutaneous and Surgical Tracheostomy Experience in Intensive Care*

Dilek DESTEĞÜL<sup>1</sup>, Fazilet Şahin KOCAÖZ<sup>2</sup>, Özlem ÖZKAN KUŞCU<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., NİĞDE, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Birimi, ADANA, TÜRKİYE

### ÖZ

### ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışmada perkütan ve cerrahi yöntemlerle trakeostomi açılan 168 hastanın retrospektif sunulması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Basamak Yoğun Bakım Ünitesinde trakeostomi açılan hastaların demografik verileri, yatış tanısı, yatış süresi, entübasyon süresi, entübasyondan trakeostomi açılana kadar geçen süre, işlem süresi, trakeostominin erken ve geç komplikasyonları, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score* (APACHE II skoru) ile prognoz korelasyonu retrospektif olarak incelendi. Veriler, hastane veri sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 168 hasta dahil edildi. Yüz altmış sekiz hastanın %45.8 (n=76)'i kadın; yaş ortalaması 65.61±18.42 yıl, APACHE II skoru median 29.83±6.92 bulundu. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi, en sık yoğun bakım yatış nedeniyd (n=44, %26.2). Hastaların 126 (%75)'sına perkütan teknikle trakeostomi açılmıştı. Cerrahi teknikte majör perioperatif kanama (n=2), perkütan teknikte desaturasyon (n=4) ve trakeoözefageal fistül (n=1) görülen komplikasyonlardı. Yirmi yedi hastaya 10 günden daha kısa sürede trakeostomi açılmıştı. Trakeostomi işlemine kadar geçen süre ile yoğun bakımda ve hastanede yatış süreleri arasında korelasyon bulunmaktaydı ( $p<0.0001$ ). İki grup arasında mortalite oranı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı ( $p=0.212$ ).

**Sonuç:** Erken trakeostomi açılması, hastaların yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini anlamlı kısaltmaktadır. Perkütan dilatasyonel trakeostomi tekniği ise yoğun bakım hastalarında elektif trakeostomi işleminde cerrahi trakeostomiye alternatif olarak tercih edilebilir.

**Objective:** The aim of the study is to evaluate the patients who underwent operational and percutaneous dilatational tracheostomy.

**Material and Methods:** The study was conducted at the Niğde Ömer Halisdemir University Training and Research Hospital. Patients who underwent tracheostomy procedure in the Intensive Care Unit between January 2015- December 2017 were assessed retrospectively. Demographic data of the patients, diagnosis, length of stay in the intensive care unit and hospital, entubation period before the tracheostomy procedure, duration of the procedure, early and late complications of tracheostomy, correlation of APACHE II score and survival rates were recorded. Patient data were retrieved from the hospital's database retrospectively.

**Results:** There were 168 patients during the study period. 45.8% of patients (n=76) were female. Mean age of the patients was 65.61±18.42 years. Median of the APACHE II score was 29.83±6.92. The most common diagnosis was chronic obstructive pulmonary disease exacerbation (n=44, 26.2%). One hundred and six patients (75%) underwent percutaneous dilatational tracheostomy procedure. While perioperative major bleeding (n=2) was the complication of surgical tracheostomy; ventilation problems (n=4) and tracheoesophageal fistula (n=1) were the complications for percutaneous dilatational tracheostomy procedure. Entubation period before the tracheostomy procedure was shorter than 10 days only for 27 patients. The entubation period and length of intensive care unit stay and hospital stay were correlated ( $p<0.0001$ ). There was no statistically difference for mortality rates between two groups ( $p=0.212$ ).

**Conclusion:** In intensive care patients, percutaneous dilatational tracheostomy technique can be preferred as an alternative to surgical tracheostomy for elective tracheostomy. Early decision of tracheostomy contributes to shortening of the length of intensive care unit stay and hospital stay.

**Anahtar Kelimeler:** Trakeostomi, yoğun bakım, mortalite

**Keywords:** Tracheostomy, intensive care unit, mortality



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Birimi, ADANA, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** 0322 225 93 29

**Geliş Tarihi / Received:** 14.01.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-4363-6239, <sup>2</sup>0000-0002-5418-6707

**Dr. Özlem Özkan KUŞCU**

Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Birimi, ADANA, TÜRKİYE

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

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.08.2020

<sup>3</sup>0000-0003-2252-4289

## GİRİŞ

Trakeostominin ilk M.Ö. 3600 yıllarına ait Mısır tabletlerinde resmedildiği bilinmektedir. İlk defa 1546 yılında Antonio Musa Brassavola tarafından cerrahi teknik olarak tanımlanmıştır (1). Daha sonraki dönemlerde sıklıkla havayolu açıklığını sağlamak amacıyla acil koşullarda kullanılmıştır (2). 1940'lı yıllarda bulbar poliomiyelitli hastaların sekresyon tahliyesini kolaylaştırmak amacıyla uygulanmıştır (3,4). Günümüze kadar birçok perkütan trakeostomi yöntemi tarif edilmiş olmasına rağmen en sık kullanılan teknikler Ciglia ve ark. Tarafından 1985'te tanımlanan perkütan dilatasyonel trakeostomi ile Griggs ve ark. Tarafından 1990'da tanımlanan perkütan guide-wire dilatasyonel trakeostomi tekniğidir (5,6).

Yoğun bakım ünitelerinde endotrakeal entübasyon uygulanan ve uzun süre mekanik ventilatör desteği ihtiyacı olacağı düşünülen hastalarda trakeostomi açılması önerilmektedir. Entübasyon süresinin uzamasının, entübasyonla ilgili komplikasyonların gelişmesindeki en önemli neden olduğu belirtilmektedir (7). Bununla ilgili kesin süre olmamakla birlikte genellikle 7-21 gün içerisinde açılması önerilmektedir (8,9). Trakeostomi, entübasyona bağlı oluşabilecek komplikasyonların engellenmesi, havayolu sekresyonlarının tahliyesini kolaylaştırmak, solunum işinin azaltılması, mekanik ventilasyondan ayırmayı kolaylaştırmak içinsıklıkla açılmaktadır (10-12). Trakeostomi açılan hastaların konforunun arttığı, sedatif ilaç gereksiniminin azaldığı, daha rahat mobilize edilebildiği, konuşma ve beslenmenin mümkün olduğu bilinmektedir. Tüm bu faktörlerin hastaların yoğun bakımda yatış süresini kısalttığı bildirilmektedir (13).

Trakeostomi, cerrahi ve perkütan yöntemlerle açılabilir. Perkütan trakeostomi teknikleri kısa sürede yatak başında uygulanabilmesi nedeni ile yoğun bakım hastalarında sıklıkla tercih edilmektedir (14,15).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Ocak 2015- Aralık 2017 yılları arasında Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde entübe takip edilirken trakeostomi açılan 168 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, yatış tanıları, yatış süreleri, entübe takip edilme süreleri, trakeostomi açılma zamanı, açılma tekniği, işlem süresi, erken ve geç komplikasyonlarla ilgili verileri kaydedildi. APACHE II skoru ile prognoz korelasyonu retrospektif incelendi. Bu araştırma için yerel etik kurul izni alındı (Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Etik Kurulu, 28.03.2018-07).

Hastanın yaşı, cinsiyeti, yatış nedeni, yatış süresi, ek hastalıkları, APACHE II skoru, entübe takip edildiği süre, trakeostomi açılma tekniği ve süresi, yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, erken ve geç komplikasyonlar ve prognozu gibi verilere hasta dosyalarından erişildi. Elde edilen verilere göre hastaların gruplandırılması planlandı.

### İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS for Windows 20.0 programıyla yapıldı. Çalışma verilerinin tanımlayıcı veri sonuçları aritmetik ortalama±standart sapma ve yüzde değerleri olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler, normal dağılıma uyup uymadıkları açısından Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra istatistiksel analizlerinde T-test, Mann-Whitney U testlerinden uygun olan seçildi. Değişkenler arasındaki korelasyonun araştırılması için Pearson ve Spearman korelasyon testlerinden uygun olanı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ve Fischer Exact testleri kullanıldı. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, *p* değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 168 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verilerine Tablo 1’de yer

verildi. Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri Tablo 2’de belirtildi.

**Tablo 1:** Demografik Veriler

	Tüm Hastalar (n=168)	Cerrahi (n=42)	Perkütan (n=126)	p değeri
Cinsiyet	76:92	17: 25	59:67	0.591
Kadın: Erkek	%45,8:%54,8	%40.5:%59.5	%46.8:%53.2	
Yaş ortalaması	65.61±18.42 yıl	57.71±21.18 yıl	68.25±16.68 yıl	0.001
APACHE II	30 (29.83±6.92)	28,45±7,21	30,29±6,75	0,13
Trakeostomi açılma süresi	12,66±11,34 dakika	32.07±2.86 dakika	6.19±0.54 dakika	<i>p</i> <0.0001
Yoğun bakım yatış süresi	38 gün	40,76±29,18	41,97±23,70 gün	<i>p</i> >0,05
Servis yatış süresi	6 gün	14,90±20,40	15,10±27	<i>p</i> >0,05
Hastane yatış süresi	51 gün	57,20±38,80	57,75±31,57	<i>p</i> >0,05

**Tablo 2:** Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Nedeni

	n	%
Yoğun bakım ünitesine yatış nedeni		
Serebrovasküler hastalık	52	26.2
KOAH alevlenme	44	31
KOAH ve en az bir eşlik eden sistemik hastalık	36	21.4
Trafik kazası	21	12.5
Diğer Tanılar	15	8.9

Trakeostomi açılma günü medyanı 20 günken, hastaların yalnızca 27’sine (%16) 10 günden önce (erken) trakeostomi açılmıştı. Erken trakeostomi açılan hastaların 16’sında cerrahi teknik tercih edilmişti. Erken ve geç trakeostomi açılan hastaların beklenen ölüm oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (*p*=0.24) ve trakeostomi açılma süresi, mortalite olasılığını etkilememekteydi (*p*=0.19). Hastalar yaşları açısından değerlendirildiğinde, ölen hasta grubunun yaş ortalaması (72.37±11 yıl), sağ

kalan hasta grubunun yaş ortalamasından belirgin yüksek (55.68±22.34 yıl) bulundu (*p*<0.0001).

Hastaların yatışlarının ilk 24 saatindeki en kötü klinik ve laboratuvar değerlerine göre hesaplanmış APACHE II skorunun medyanı 30 (29.83±6.92); APACHE II skoruna göre hesaplanan beklenen ölüm oranının medyanı ise %95 bulundu. Gerçekleşen ölüm oranı %59.5 (n=100) olarak belirlendi. APACHE II skoru gerçekleşen ölüm oranı ile korelasyon göstermekteydi (Korelasyon katsayısı=0.152).

Her iki teknik komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde; cerrahi teknikte 2 hastada majör perioperatif kanama; perkütan teknikte 4 hastada işlem sırasında havalandırma problemine bağlı desatürasyon ve bir hastada da trakeoözefageal fistül gelişmişti. Tüm hastalarda komplikasyon görülme oranı 0.04 (n=8) bulundu.

Trakeostomi açılma süresi ile yoğun bakımda ve hastanede yatış süresi arasında pozitif yönde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ( $p<0.0001$ ) ancak serviste yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p=0.961$ ). İki grubun trakeostomi açılma zamanı medyan değeri ile hastaların prognozları (taburcu veya exitus) arasında da istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı saptandı ( $p=0.212$ ).

## TARTIŞMA

Yoğun bakımda entübe takip edilen hastalarda, mekanik ventilasyon süresinin uzun süreceği öngörülüyorsa veya mekanik ventilasyondan ayırmanın kolaylaştırılması amacıyla perkütan ya da cerrahi yöntemlerle trakeostomi açılması tercih edilmektedir (8,16). Bu çalışmada yoğun bakımda trakeostomi açılan hastalar retrospektif değerlendirildi.

Perkütan tekniğin yatak başı yapılması, bu tekniğin yoğun bakım hastalarında daha sıklıkla tercih edilmesine neden olmaktadır. Mirski ve arkadaşlarının çalışmasında perkütan trakeostomi açılma oranı, %77,2; Vargas ve arkadaşlarının uluslararası çok merkezli çalışmasında ise perkütan trakeostomi %75,9 oranında uygulanmaktaydı (17,18). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer olarak perkütan teknik daha sıklıkla tercih edilmişti

Yoğun bakımda hastaların hastalıklarının ciddiyetinin belirlenmesinde bazı skorlardan faydalanılır. APACHE II skoru bunlardan en sık kullanılanlarındandır. Elektif koşullarda trakeostomi açılacak hastalarda, APACHE II skorlamasında da değerlendirilen klinik ve fizyolojik

parametrelerin normal sınırlarda olması sağlandıktan sonra trakeostomi açılması planlanmaktadır. Antonelli ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların %82'sine ilk 15 günde; %18'ine 15-21 gün içerisinde trakeostomi açılmıştı. Bu hastaların SAPS II skoruna göre beklenen ölüm oranı, yaklaşık %34, bizim çalışmamızda ise APACHE II skoruna göre beklenen ölüm oranı yaklaşık %95 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların APACHE II skoruna göre beklenen ölüm oranının, Antonelli ve arkadaşlarının çalışmasındaki beklenen ölüm oranına göre belirgin yüksekti. Bu durumda bizim çalışmamızdaki hastaların klinik ve fizyolojik statülerinin daha instabil olduğunu ve bu instabilitenin hastaların trakeostomi açılma süresinin uzamasının nedeni olabileceğini düşünmekteyiz (15).

Literatürdeki çalışmaları, trakeostomi açma işleminin süresine göre değerlendirdiğimizde; perkütan-cerrahi trakeostomi süreleri Hacı ve arkadaşlarının çalışmasında, 12,4±3,2 dk - 21,2±2,9 dk; Heikkinen ve arkadaşlarının çalışmasında 35±12 dk - 50±12dk; Sağıroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında 6.8±2.2 dk - 28±12 dk olduğu belirtilmiş, Higgins ve arkadaşlarının meta analizinde perkütan tekniğin cerrahi teknikten 4,6 dakika; Putensen ve arkadaşlarının meta analizinde de 13.06 dk daha kısa sürede gerçekleştirildiği saptanmıştı (19-23). Biz de çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalarla benzer olarak trakeostomi açma süresinin perkütan teknikte cerrahi tekniğe göre belirgin kısa olduğunu saptadık.

Komplikasyonlar açısından sonuçlar değerlendirildiğinde, Freeman ve arkadaşlarının meta analizinde perkütan trakeostomi hastalarında %0.02, cerrahi trakeostomi hastalarında %3; Antonelli ve arkadaşlarının çalışmasında da perkütan trakeostomi hastalarında %0, cerrahi trakeostomi hastalarında %8 oranında olmak üzere cerrahi hastalarında daha fazla oranda ve bizim çalışmamızla benzer olarak cerrahi teknikte daha fazla kanama bildirilmişti (14,15). Silvester ve arkadaşlarının çalışmasında ise bizim sonuçlarımızdan farklı olarak perkütan trakeostomi

hastalarının %3'ünde kanama görülmüşken iken cerrahi trakeostomi hastalarında kanama bildirilmemişti (24). Bu oranlar arasındaki farklılıkların uygulayıcıların tecrübe farklılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünmekteyiz.

Trakeözefageal fistül, yapay havayolu uygulanan hastalarda edinsel olarak gelişebilir. Literatürde yapay havayolu uygulanan hastalarda, trakeözefageal fistül gelişme sıklığının %1'den az oranda olduğu belirtilmişti, bu oran çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda da %0.06 olarak bulundu, bu veri literatürle uyumlu idi (25).

Trakeostomi havayolunda gerçekleştirilen bir işlem olması nedeniyle işlem sırasında ventilasyonla ilgili problemler yaşanabilmektedir. Putensen ve arkadaşlarının meta analizinde her iki teknik arasında ventilasyonla ilgili problemler açısından fark olmadığı bildirilmişti (23). Bizim çalışmamızda ise perkütan teknikte daha fazla havalandırma problemine bağlı desatürasyon meydana geldiği görüldü. Bu farklılığın nedeni bu meta analizde değerlendirilen çalışmalar arasında trakeostomi işlemi sırasında bronkoskopi kullanılan çalışmaların yer almasının olabileceği düşünüldü. Düger ve arkadaşlarının cerrahi yöntemle ve perkütan trakeostomi açılan hastaları inceledikleri çalışmada ise cerrahi teknikle trakeostomi açılan hastalarda daha fazla havalanma problemi ve işlem sonrasında hipoksemi, hiperkapni ve asidoz bildirilmişti (26). Bu çalışmanın verileri incelendiğinde cerrahi işlem sonrası kanama ve havayolu komplikasyonlarının bizim çalışmamızdakinden fazla olduğu görüldü. Sonuçlarımızın bu çalışmadakiyle farklılığının nedeninin ise cerrahi işlemi uygulayan kişilerin tecrübe farklılığından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Trakeostomi ihtiyacı olan hastalarda trakeostominin geciktirilmeden açılması, hastanın erken dönemde otonomi kazanarak yoğun bakımda yatış süresinin kısalmasını sağlamaktadır (13). Boudarka ve arkadaşlarının çalışmasında da yoğun bakımda yatış

süresinin erken trakeostomi hastalarında  $14.5\pm 7.30$  gün; geç açılanlarda  $17.5\pm 10.60$  gün istatistiksel anlamlı daha kısa olduğu bildirilmişti (27). Rumbak ve arkadaşlarının çalışmasında da erken trakeostomi açılanlarda  $7.60\pm 4$  gün, geç trakeostomi açılanlarda  $17.40\pm 5.30$  gün olmak üzere geç trakeostomi açılan hastalarda daha uzun yoğun bakımda kalış süresi bildirilmişti (28). Çalışmamızda da erken trakeostomi açılan hastalarda yoğun bakım ve hastane yatış süresi literatürle benzer şekilde daha kısaydı.

Çalışmanın tek merkezli, retrospektif olması, çalışma verilerinin hasta dosyalarından elde edilmiş olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak belirtilebilir.

Trakeostomi kararının erken alınması hastanın otonomi kazanmasını hızlandırarak yoğun bakım ve toplam hastane yatış süresini kısaltmaktadır. Bu nedenle trakeostomi endikasyonu olan hastalarda bu kararın geciktirilmemesi önemlidir. Yoğun bakım hastalarında elektif durumlarda perkütan dilatasyonel trakeostomi daha kısa sürede, yatak başında gerçekleştirilebilecek bir teknik olarak cerrahi trakeostomiye tercih edilebilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

*Etik Kurul Onamı:* Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Etik Kurulu, 28.03.2018-07

## KAYNAKLAR

1. Priest RE. LXXXI History of tracheotomy. Ann Otol, Rhinol & Laryngology. 1952;61(4):1039-45.
2. Jackson C. Tracheotomy. The Laryngoscope. 1909;19(4):285-90.
3. Galloway TC. Tracheotomy in bulbar poliomyelitis. JAMA. 1943;123(17):1096-97.
4. Nelson-Jones A, Williams RH Hunt. Tracheotomy in bulbar poliomyelitis. The Lancet. 1945;245(6349):561-3.
5. Ciaglia P, Firsching, R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy: a new



- simple bedside procedure; preliminary report. *Chest*. 1985;87(6):715-19.
6. Griggs WM, Myburgh JA, Worthley LIG. A prospective comparison of a percutaneous tracheostomy technique with standard surgical tracheostomy. *Intens Care Med*. 1991;17(5):261-63.
  7. Esteller-Moré E, Ibañez J, Matino E, Ademà JM, Nolla M & Quer IM. Prognostic factors in laryngotracheal injury following intubation and/or tracheotomy in ICU patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Head & Neck*. 2005;262(11):880-3.
  8. Friedman Y. Indications, timing, techniques, and complications of tracheostomy in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 1996;2(1):47-53.
  9. Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;161(5):1450-58.
  10. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, Vivaldi, N. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010;303(15):1483-89.
  11. Diehl JL, Atrous SE, Touchard D, Lemaire F, Brochard L. Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients. *Am J Resp Crit Care Med*. 1999;159(2):383-8.
  12. Jaeger JM, Littlewood Keith A, Durbin Jr CG. The role of tracheostomy in weaning from mechanical ventilation. *Resp Care*. 2002;47(4):469-80.
  13. Nieszkowska A, Combes A, Luyt CE, Ksibi H, Trouillet JL, Gibert C et al. Impact of tracheotomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2527-33.
  14. Freeman BD, Isabella KL, Buchman TG. A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients. *Chest*. 2000;118(5):1412-18.
  15. Antonelli M, Michetti V, Di Palma A, Conti G, Pennisi MA, Arcangeli A et al. Percutaneous translaryngeal versus surgical tracheostomy: a randomized trial with 1-yr double-blind follow-up. *Crit Care Med*. 2005;33(5):1015-20.
  16. Friedman Y, Mizock BA. Percutaneous versus surgical tracheostomy: procedure of choice or choice of procedure. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1684-85.
  17. Mirski MA, Pandian V, Bhatti N, Haut E, Feller-Kopman D, Morad A et al. Safety, efficiency, and cost-effectiveness of a multidisciplinary percutaneous tracheostomy program. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1827-34.
  18. Vargas M, Sutherasan Y, Antonelli M, Brunetti I, Corcione A, Laffey JG et al. Tracheostomy procedures in the intensive care unit: an international survey. *Crit Care*. 2015;19:291.
  19. Hacı C, Açıklan RM, Akkoç İ, Toptaş M. Perkütan ve cerrahi trakeostomilerin avantaj ve dezavantajlarının araştırılması. *Mel Bul Haseki*. 2018;56(1). Doi:10.4274/haseki.66375.
  20. Heikkinen M, Aarnio P, Hannukainen J. Percutaneous dilational tracheostomy or conventional surgical tracheostomy? *Crit Care Med*. 2000;28(5):1399-1402.
  21. Sağıroğlu AE, Ağkoç E, Doğan Y, Gömeçlioğlu V, Orhon Z, Yavaş C Yoğun bakım ünitesinde perkütan ve cerrahi trakeostominin karşılaştırılması. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2010;25:67-70.
  22. Higgins KM, Punthakee X. Meta-analysis comparison of open versus percutaneous tracheostomy. *Laryngoscope*. 2007;117(3):447-54.
  23. Putensen C, Theuerkauf N, Guenther U, Vargas M, Pelosi P. Percutaneous and surgical tracheostomy in



- critically ill adult patients: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;18(6):544.
24. Silvester W, Goldsmith D, Uchino S, Bellomo R, Knight S, Seevanayagam S et al. Percutaneous versus surgical tracheostomy: a randomized controlled study with long-term follow-up. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2145-52.
25. Reed MF, Mathisen DJ. Tracheoesophageal fistula. *Chest Surg Clin N Am.* 2003;13(2):271-89.
26. Düger C, İsbir AC, Uysal İÖ, Kol İÖ, Kaygusuz K, Gürsoy S et al. Yoğun bakım ünitesinde yapılan cerrahi ve perkütan trakeostomilerin komplikasyonlar yönünden değerlendirilmesi. *Turk J Anaesth Reanim.* 2013;41:84-7.
27. Boudarka MA, Fakhir B, Bouaggad A, Hmamouchi B, Hamoudi D, Harti A. Early tracheostomy versus prolonged endotracheal intubation in severe head injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2004;57(2):251-4.
28. Rumbak MJ, Newton M, Truncale T, Schwartz SW, Adams JW, Hazard PB. A prospective, randomized, study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1689-94.

# BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİ ÇOCUK ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNİN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ

*The Retrospective Analysis of Carbon Monoxide Poisoning Admissions to Pediatric Emergency  
Room of a University Hospital*

Serkan TURSUN<sup>1</sup>, Ayşegül ALPCAN<sup>2</sup>, İrfan KARAHAN<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup>Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Karbonmonoksit zehirlenmeleri ölümcül olabilen ve toplu zehirlenmelere yol açabilen ciddi bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada çocukluk çağında olup karbonmonoksit zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Servisi'ne 2014-2020 yılları arasında karbonmonoksit zehirlenmesiyle başvuran 114 olgu geriye dönük incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başvurularının dikkati çeken noktaları başvurudaki belirti ve bulguları, laboratuvar değerleri irdelendi. Hastalık şiddetine göre ve hiperbarik oksijen tedavisi alıp almama durumuna göre ikili gruplamada temel laboratuvar düzeyleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ortanca yaşı 8 olan 56 kız, 58 erkek hastanın başvurularının 102'sinde başvuran hasta dışında aileden biri/birileri bulunmaktaydı. En sık kaynak soba, en sık başvuru ay Ocak ayıydı. En sık semptom bulantı ve kusmaydı. Hastaların genel olarak laboratuvar tetkiklerinin ortanca değerleri normal aralıklarda seyretmekle birlikte; karboksihemoglobin, laktat, troponin, INR, kan glukozu, karaciğer hasar testleri gibi düzeylerinde anormal değerleri olan hastalar da mevcuttu. Klinik şiddete göre hafif ve orta olgular karşılaştırıldığında karboksihemoglobin, laktat ve INR düzeyleri orta şiddetteki hastalarda daha yüksek saptandı. Sadece iki tane hasta ağır olgu olduğu için karşılaştırmaya alınmadı. Olgular, hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan şeklinde gruplanıp laboratuvar düzeyleri karşılaştırıldığında; troponin T, laktat ve karboksihemoglobin düzeylerinde anlamlı farklılık mevcut saptandı.

**Sonuç:** Çocukluk çağında ciddi problemlere yol açabilen ve semptomları nedeniyle tanıda zorluk yaşanabilen karbonmonoksit zehirlenmeleri için farkındalık artırılmalı ve sık görüldüğü zamanlar için tedbirler alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Karbonmonoksit, zehirlenme, çocuk acilleri

**Objective:** Carbon monoxide poisoning is a serious health problem that can be fatal and can lead to mass poisoning. In this study, it was aimed to investigate the characteristics, clinical and laboratory findings of children who admitted to the emergency department with carbon monoxide poisoning.

**Material and Methods:** One hundred and fourteen cases who admitted to the Kırıkkale University Medical Faculty, Pediatric Emergency Department with carbon monoxide poisoning between 2014-2020 were examined retrospectively. The demographic features of the patients, important aspects of their admission, signs, symptoms and the laboratory values were examined. The basic laboratory values were compared by two-group comparisons according to disease severity and hyperbaric oxygen treatment status

**Results:** There were 56 female and 58 male patients with a median age of 8. One hundred and two cases admitted with at least one affected person from their family. The most frequent source of carbon monoxide was heating stove and admission was most frequent in January. The most common symptom was nausea/vomiting. While the median laboratory values of the patients were usually between normal ranges, there were patients with abnormal values for carboxyhemoglobin, lactate, troponin, INR, blood glucose, liver damage tests. When mild and moderate cases were compared, carboxyhemoglobin, lactate and INR levels were higher in moderate cases. Two severe cases were excluded from the comparison. Carboxyhemoglobin, lactate and troponin T levels were higher in hyperbaric oxygen treated group than the other groups.

**Conclusion:** Awareness should be raised for carbon monoxide poisoning that may cause serious problems in childhood and that can be difficult to diagnose due to its symptoms. All measures should be taken for the periods of the year when carbon monoxide poisoning is frequently seen.

**Keywords:** Carbonmonoxide, poisoning, pediatric emergencies



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905422442918

Geliş Tarihi / Received: 28.03.2020

ORCID NO: <sup>1</sup>0000-0003-3354-6360, <sup>2</sup>0000-0001-9447-4263

Dr. Serkan TURSUN

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

Kabul Tarihi / Accepted: 25.08.2020

<sup>2</sup>0000-0003-4669-1751

## GİRİŞ

Ölümcül zehirlenmelerin başlıca nedenlerinden biri olan karbonmonoksit gazı; tahriş edici olmayan, renksiz, tatsız ve kokusuz olduğu için “sessiz katil” olarak da nitelendirilmektedir. Atmosferik konsantrasyonu çok düşük olan karbonmonoksit, hemoglobine oksijenden çok daha fazla afinite ile bağlanarak karboksihemoglobin oluşmasına ve oksijen bozulmaya yol açmaktadır (1,2). Yapılan bir çalışmada ülkemizde karbonmonoksit zehirlenmeleriyle başvuran hastaların yıllara göre farklılık seyretmekle birlikte %7-26’sının öldüğü gösterilmiştir (3). Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık neden egzoz gazları iken ülkemizde ısınma araçlarına bağlı atık gaz tahliye sistemlerinde oluşan sorunlar daha ön plandadır (4,5). Hemoglobinin karbonmonoksite bağlanmasıyla karboksihemoglobin oluşur, oksijen bağlanması zorlaşır bunun sonucunda oluşan doku hipoksisi ve inflamasyon patogeneizde temel rol oynar. Bu durumdan kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi öncelikli olarak etkilenir (6). Sonuç olarak tablonun her evresinde sıklıkla baş ağrısı ve güçsüzlük gibi nörolojik semptomlar gelişebilir; ritim problemleri, kardiyak iskemi, kas şikayetleri ve bulantı gibi semptomlar görülebilir. Ağır vakalarda çoklu organ yetmezlikleri görülebilir (7). Tanıda anamnez çok önemlidir. Özellikle pediatrik vakalarda; üst solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit ve infantil kolikle karışabilmekte ve tanıyı zorlaştırabilmektedir (1,6). Arter kan gazında karboksihemoglobin düzeyi tayini tanıya yardımcı olabilir. Laktat düzeyinin prognozun belirlenmesinde güçlü bir belirteç olduğuna dair veriler de mevcuttur (8). Tedavide maruziyetin giderilmesi, ardından oksijen desteği verilmesi ve şiddetli olgularda hiperbarik oksijen tedavisi verilmesi gibi yöntemler bulunmaktadır (9). Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonlarında görme ve bilinç bozuklukları gibi semptomlar, EKG değişiklikleri gibi bulgulara ek olarak karboksihemoglobin düzeylerindeki artışlar da bulunmaktadır. Ek şart

olmadıkça bu düzeyin üst sınırı %25 iken; iskemik kalp hastalarında %20; infant, hamile ve çocuklarda %15 kabul edilmektedir (6).

Kırıkkale’de zehirlenmelerin sıklığını değerlendiren bir çalışmada karbonmonoksit zehirlenmelerinin tüm olguların %7’sinde saptandığı ve zehirlenme olgularının %61’lik kısmını 20 yaş altı hastaların oluşturduğu dikkati çekmiştir (10). Bu çalışmada, çocukluk çağına olup karbonmonoksit zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma geriye dönük tanımlayıcı araştırma olup; çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Acil Servisi’ne 2014-2020 yılları arasında başvuru yapmış 114 karbonmonoksit zehirlenmesi olgusu alındı. Yaşı 18 yılın üzerinde olan olgular ve karbonmonoksit maruziyeti şüpheli olgular çalışmaya dahil edilmedi. Bu olguların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, hastaneye başvuru şekilleri, zehirlenmenin nedenleri, zehirlenme ve başvuru zamanları, başvuru anındaki belirti ve bulguları değerlendirildi. Başvuru zamanı; hastanın maruziyetin farkedilmesinden hastaneye ulaşana kadar geçen süre olarak kabul edildi. Ayrıca başvuru anındaki tam kan sayımı parametreleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, pıhtılaşma testleri, arter kan gazı parametreleri, kreatinin fosfokinaz ve laktat gibi tetkikleri incelendi. Hastalar klinik ve laboratuvar bulgularına göre hafif, orta ve ağır olarak üç gruba ayrıldı. Hastalık şiddetlerine göre gruplamalarda ve ayrıca hiperbarik oksijen tedavisi alıp almama durumuna göre gruplamalarda laboratuvar düzeyleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel veriler ve grafikler için IBM SPSS 25 programı kullanıldı. Normal dağılımı değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı.

Normal dağılmayan değerleri için ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, sıklıklar da yüzde (%) şeklinde verildi. İkili grup karşılaştırmaları için normal dağılım olmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

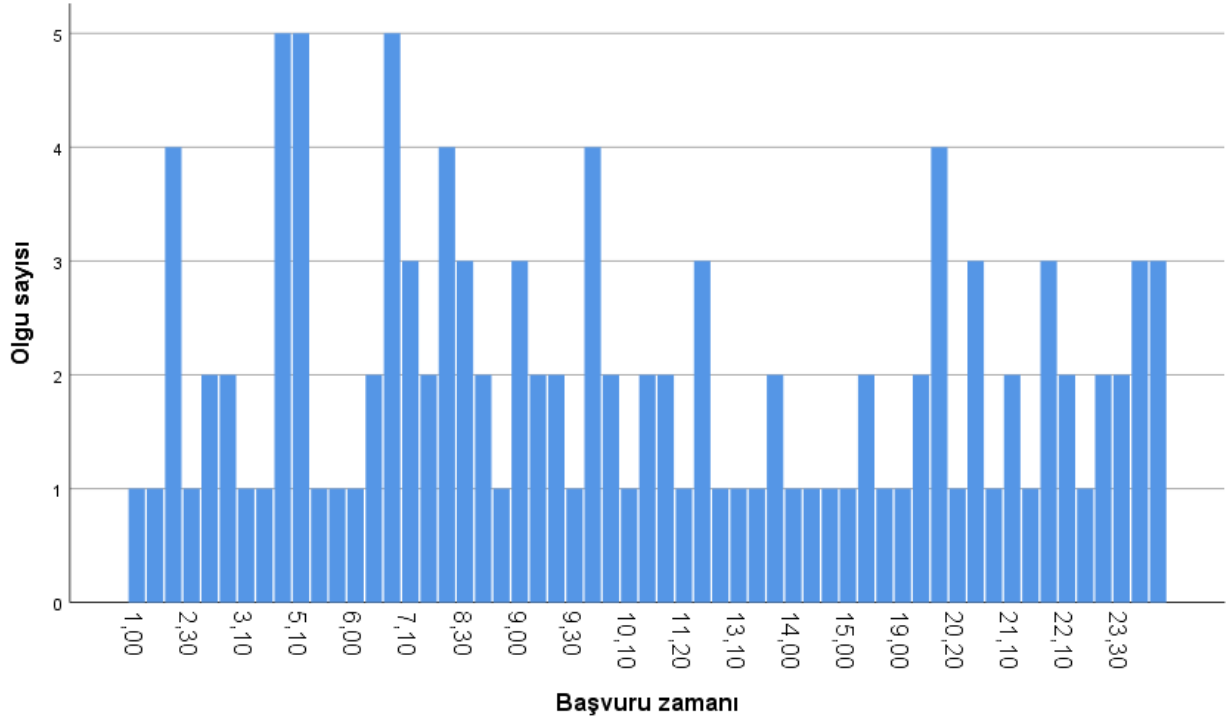
Araştırma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (19.02.2020-2020.01.15)

## BULGULAR

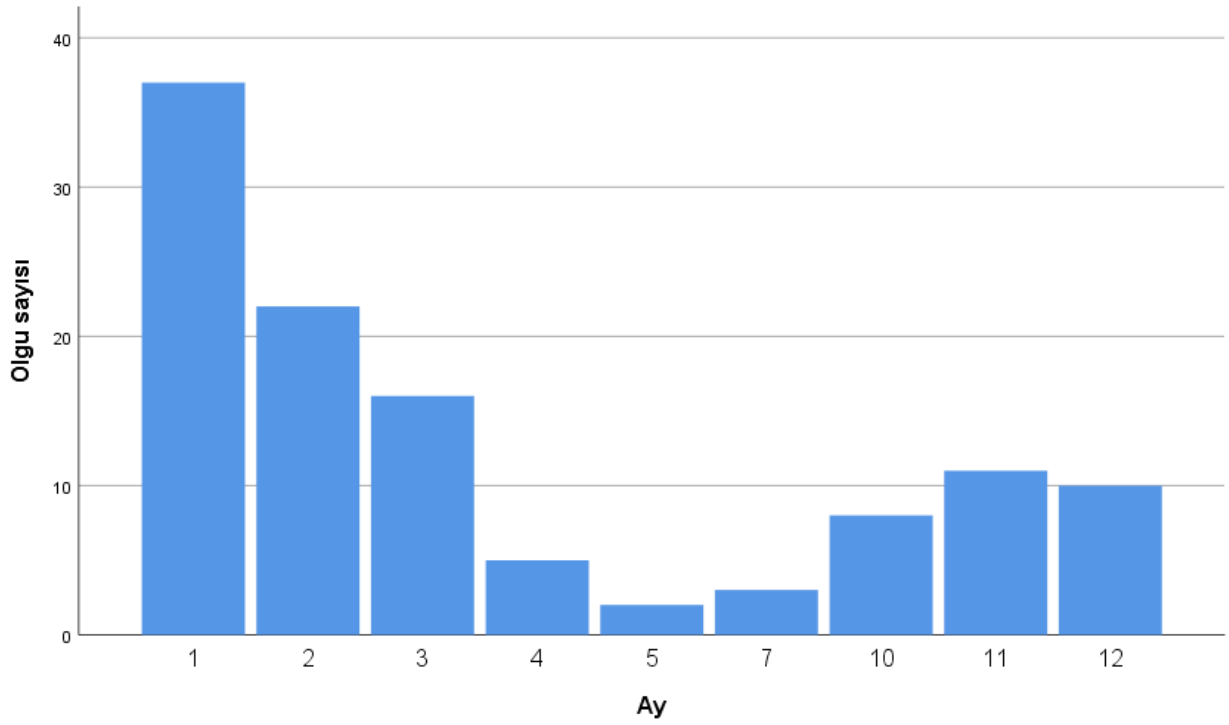
**Tablo 1:** Hastaların ve başvurularının özellikleri.

		Olgu sayısı (n)	Sıklık yüzdesi (%)
Yaş, yıl	ortanca (min-maks)	8 (0-17)	
Cinsiyet	Kız	58	50,87
	Erkek	56	49,13
Başvuru şekli	112 ile	70	61,40
	Ailesiyle	42	36,85
	Kendisi	2	1,75
Başvurulan mevsim	Kış	63	55,26
	İlkbahar	23	20,18
	Yaz	4	3,51
	Sonbahar	24	21,05
Kaynak	Soba	88	77,19
	Yangın	19	16,67
	Şofben/tüp	6	5,26
	Nargile	1	0,88
Başvuru zamanı	0-30 dakika	16	14,04
	30-60 dakika	57	%50
	1-2 saat	17	14,91
	2-3 saat	5	4,38
	3 saatten sonra	19	%16,67
Şiddet	Hafif	68	%59,66
	Orta	44	%38,59
	Ağır	2	%1,75
Hiperbarik oksijen	Verildi	22	%19,29
	Verilmedi	92	%80,71
Asemptomatik olgu		11	%9,64

Hastaların ortanca yaşı 8 yıl cinsiyet dağılımı ise 58 kız, 56 erkek şeklindeydi. Zehirlenmenin kaynağı diğer nedenlere oldukça baskın bir oranda soba zehirlenmesi, en çok başvuru alan mevsimse %77,2'lik bir oranla kış mevsimiydi. Hastaların %10'a yakını asemptomatik olmak birlikte (Tablo 1); en sık semptomun bulantı-kusma olduğu, sıralamayı baş dönmesi ve baş ağrısı takip ettiği, bunun dışındaki belirti ve bulguların daha seyrek olduğu belirlendi. (Tablo 2). En çok başvuru ocak ayında olduğu saptandı. Olguların büyük kısmını hafif vakalar oluşturuyordu. Başvuruların yoğunlaştığı dikkati çeken belli bir saat aralığı yoktu (Şekil 1,2).



Şekil 1: Hasta sayılarının acil servise başvuru saatlerine göre dağılımı.



Şekil 2: Hasta sayılarının başvuru aylarına göre dağılımı.

Hastaların 16'sı (%14,1) bireysel zehirlenme şeklindeydi, diğer olgularda ailede başka bireylerin de etkilenimi mevcut olup aile şeklinde acil servise gelmişlerdi. Hastaların yarısında (n=57) başvuru zamanının olaydan sonraki 30-60 dk içerisinde olduğu saptandı. Başvuru zamanına yönelik detaylı bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 2:** Hastaların başvurudaki belirti ve bulguları

	Olgu sayısı (n)	Sıklık yüzdesi (%)
Baş ağrısı	47	41,22
Baş dönmesi	49	42,98
Bilinç değişikliği	32	28,07
Bulantı ve kusma	81	71,05
Göğüs ağrısı	1	0,88
Dispne	2	1,75
Takipne	6	5,26
Öksürük	21	18,42
Karın ağrısı	5	4,38
Kuvvet kaybı	7	6,14
Ataksi	2	1,75
Taşikardi ve hipotansiyon	8	7,01
Böbrek fonksiyonlarında bozulma	1	0,88
Tendon reflekslerinde bozulma	1	0,88
Konvülsiyon- Koma	0	0

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Sadece iki ağır olgu olduğu için hafif ve orta olgular laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldı; buna göre karboksihemoglobin, laktat ve INR arasında anlamlı fark vardı (Tablo 4). Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan şekilde gruplanıp laboratuvar düzeyleri karşılaştırıldığında; troponin T, laktat ve karboksihemoglobin düzeylerinde anlamlı farklılık mevcut saptandı (Tablo 5).

**Tablo 3:** Hastaların başvurudaki laboratuvar değerleri.

	Ortanca (min-maks)
pH	7,39 (7,27-7,56)
Karboksihemoglobin, %	13,2 (0-45)
Laktat, mmol/l	1,94 (0,5-5,4)
Kreatinin fosfokinaz, mg/l	100 (31-331)
Troponin T, ng/ml	0,01 (0-46,1)
INR	1,03 (0,75-1,75)
Serum üre, mg/dl	24,1 (9,2-49,7)
Serum kreatinin, mg/dl	0,48 (0,1-1,17)
Kan glukoz düzeyi, mg/dl	103 (69-229)
Sodyum, mmol/l	138 (133-144)
Potasyum, mmol/l	4,26 (3,09-5,39)
Kalsiyum, mg/dl	9,78 (8,30-10,97)
ALT, U/l	13,6 (4-67,4)
AST, U/l	27 (12-78)
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /µl	9,76 (5-31)
Hemoglobin sayısı, g/dl	13,2 (9,9-17,4)
Trombosit sayısı, x10 <sup>6</sup> /µl	291 (156-592)



**Tablo 4:** Hastaların başvuruındaki laboratuvar değerlerinin hafif ve orta şiddetteki gruplarda karşılaştırılması

	Hafif şiddette olgular	Orta şiddette olgular	Anlamlılık düzeyi
pH	7,39 (7,30-7,56)	7,40 (7,29-7,53)	p=0,557
Karboksihemoglobin, %	0,1 (0,01-2,6)	0,6 (0,1-17)	p=0,01
Laktat, mmol/l	1,74 (0,49-4)	2,74 (1,17-5,40)	p=0,432
Kreatinin fosfokinaz, mg/l	107 (38-331)	92 (31-313)	p=0,023
Troponin T, ng/ml	0,003 (0,001-6,02)	0,008 (0,001-46,11)	p=0,158
INR	1,04 (0,75-1,42)	1,03 (0,88-1,75)	p=0,758
Serum üre, mg/dl	23,57 (9,20-49,77)	26,24 (10,55-39,77)	p=0,505
Serum kreatinin, mg/dl	0,46 (0,10-0,94)	0,49 (0,20-0,90)	p=0,719
Kan glukoz düzeyi, mg/dl	101 (70-229)	106,5 (80-160)	p=0,274
ALT, U/l	13 (4-45,68)	14 (6,96-67,64)	p=0,333
AST, U/l	27 (15-60,67)	29 (12-78,36)	p=0,482
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /µl	10 (5,1-31)	10,2 (5,0-25,2)	p=0,368
Trombosit sayısı, x10 <sup>6</sup> /µl	293 (156-543)	283 (174-592)	p=0,947

**Tablo 5:** Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan hastaların başvuruındaki laboratuvar değerleri

	HBO tedavisi alanlar	HBO tedavisi almayanlar	Anlamlılık düzeyi
pH	7,40 (7,30-7,56)	7,39 (7,27-7,53)	p=0,72
Karboksihemoglobin, %	0,6 (0,1-3)	0,2 (0,01-17)	p=0,005
Laktat, mmol/l	2,77 (1,45-5,4)	1,68 (0,49-4)	p=0,046
Kreatinin fosfokinaz, mg/l	107 (38-331)	92 (31-313)	p=0,509
Troponin T, ng/ml	0,01 (0,003-46,11)	0,003 (0,001-6,02)	p=0,016
INR	1,06 (0,89-1,75)	1,03 (0,75-1,42)	p=0,755
Serum üre, mg/dl	26,55 (10,55-39,77)	23,40 (9,20-49,77)	p=0,665
Serum kreatinin, mg/dl	0,49 (0,20-0,90)	0,48 (0,10-1,17)	p=0,803
Kan glukoz düzeyi, mg/dl	105,5 (82-158)	102 (69-229)	p=0,816
ALT, U/l	14 (8-67,40)	13,71 (4-45,68)	p=0,439
AST, U/l	29,4 (15,02-78,36)	27 (12-60,67)	p=0,800
Lökosit sayısı, x10 <sup>3</sup> /µl	10 (5,1-31)	10,2 (5,0-25,2)	p=0,580
Trombosit sayısı, x10 <sup>6</sup> /µl	274,5 (174-475)	292,5 (156-592)	p=0,941

Kısaltma: HBO: Hiperbarik oksijen tedavisi

## TARTIŞMA

Çalışmamızda dikkati çeken noktalar; karbonmonoksit zehirlenmelerinin açık ara soba kaynaklı olması ve dolayısıyla en çok başvurunun kış mevsiminde gerçekleşmesidir. Hastaların büyük kısmı hafif seyirli olmakta, bir kısmında yakınma bile olmamakla birlikte bulantı-kusma, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi yakınmalarla başvurabilmektedir. Laboratuvar bulguları normal olabileceği gibi, etkilenen sistem fonksiyonlarına göre anormal değerler de saptanabilir. Laboratuvar değerlerinin bazıları hastalığın klinik şiddetine göre değişim gösterirken, bazıları etkilenmemektedir.

Ülkemizde karbonmonoksit zehirlenmeleriyle ilgili 20 yıllık verilerin değerlendirildiği bir çalışmada adli nitelikli ölümlerin %1,42'sini bu zehirlenmelerin oluşturduğu saptanırken farklı illerde yapılan çalışmalarda bu oranın %1,47 ile %3,45 arasında değişebileceğine dair veriler mevcuttur (11-14).

Ülkemizde çocuklardaki zehirlenmelerle ilgili ayrı merkezlerden bildirilen çalışmalar mevcuttur. Çetindağ ve ark. raporlarında çocuklardaki karbonmonoksit zehirlenmeleri olgularında en çok başvuru ay aralık ayı, en çok semptomu uykuya eğilim olarak saptanırken kusma ikinci sıklıktaki semptom olarak bildirilmiş ve hiçbir hastanın hiperbarik oksijen tedavisi gereksinimi olmamıştır (15). Aslan ve Kutlutürk de bulgularımıza benzer şekilde en çok görülen ayı ocak ayı olarak rapor etmişler, yine en sık semptomu bulantı-kusma olarak saptamışlar ve en sık laboratuvar bulgusunu da lökositoz olarak saptamışlardır (16). Uysalol ve ark. yaptığı çalışmada en sık semptom halsizlik olarak saptanmış, bulantı ikinci sıklıkta saptanmıştır (5). Bu çalışmadaki verilerimizden farklı olan durumlardan biri de nörolojik ve kardiyovasküler bulgulardır; reflekslerdeki bozulmalar, taşikardi gibi aritmiler bizim olgularımıza göre daha sık saptanmıştır. Yine bu çalışmada; verilerimizden ve bahsi geçen diğer

çalışmalardan farklı olarak başvuru saatleri daha çok 16.00-24.00 arası rapor edilmiştir. Verilerimizde belirli bir saat diliminde özellik saptanmamıştır. Isıtıcı kaynaklı zehirlenmelerin baskın olması, ağır vakaların azınlıkta olması ve hastaların kış mevsimi başvurularının daha çoğunlukta olması bu çalışmanın verilerimizle örtüşen yanlarıdır.

Sac ve ark Ankara ilindeki çocuk karbonmonoksit zehirlenmesi olgularını değerlendirerek en çok başvurunun 21.00-09.00 arasında olduğunu, daha çok kömür sobası ve diğer ısıtıcı kaynaklı zehirlenmelerin yaşandığını ve ailelerin eğitim seviyesinin düşük olduğunu saptamışlardır (17). Bu çalışmanın farkı da semptomlardaki sıklıkların farklı bulunmuş olmasıdır. En sık semptom baş ağrısı/vertigo olarak bulunmuş, ikinci sıklıkta bilinç değişiklikleri, üçüncü sıklıkta bulantı-kusma olarak sıralanmıştır. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada karbonmonoksitle zehirlenmiş çocukların 13 ay-4 yaş arası daha sıklıkta olduğu, en sık semptomun bulantı-kusma olduğu, en sık başvuru saatlerinin 08.00-16.00 arası olduğu saptanmıştır (18).

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde hemogram parametreleri etkilenebilmektedir. Ertekin ve ark. yaptığı çalışmada lökosit, platelet, eritrosit dağılım hacmi gibi parametrelerin hasta grubunda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında arttığı; artmış nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarının kötü progostik belirteçler olabileceği gösterilmiştir (19). Bizim hastalarımızda da lökositoz ve trombositozu olan hastalar bulunmaktaydı. Ancak trombosit ve lökosit sayıları; hafif ve orta şiddetteki olgularda farklı değildi.

Çocuklarda karbonmomoksit zehirlenmelerinin prognozunu tayin etmek için farklı yöntemler araştırılmıştır. Seçilmiş ve Öztürk'ün verilerinde artmış gaza maruziyetin süresi; kardiyotoksisite, düşük Glasgow koma skalası ve yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkiliyken; karboksihemoglobin düzeyi ile prognotik faktörlerin korelasyonu saptanmamıştır (20).

Damlapınar ve ark. nın yaptığı çalışmada laktat düzeylerinin karboksihemoglobin düzeylerine göre prognoz tayininde daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (21). Çalışmamızda bu parametrelerin normal ve bozuk olduğu hastalar olmakla birlikte, ağır olguların sayısının az olması prognoz açısından alt grup analizlerinin yapılmasına olanak vermemiştir.

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonlarına bakıldığında nörolojik semptomlar, iskemi bulguları ve karboksihemoglobin düzeyi temelli algoritmalar karşımıza çıkmaktadır (3,6,9). Verilerimize göre bu tedaviyi alan hastalarda da literatürü destekler şekilde bahsedilen parametrelere ilişkin testler daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmakta olup bunlar arasında retrospektif tasarım olması, tek merkez verilerini içermesi ve olgu sayısının çok fazla olmaması sayılabilir. Glasgow koma skalası gibi verilerin geriye dönük ulaşılmasında sorun yaşanmıştır. Bununla birlikte merkezimizin tecrübesini yansıtmaya adına bu konuyla ilgili yapılmış olan ilk çalışmadır.

Sonuç olarak; çocukluk çağında ciddi sorunlara yol açabilen karbonmonoksit zehirlenmeleri için özellikle sık görüldüğü kış aylarında önlem alınmalı, bu konudaki bilgi düzeyi ve farkındalık artırılmalıdır. Hastaların önemli bir kısmının asemptomatik veya nonspesifik semptomlara sahip olduğu unutulmadan, bu tablonun hızlı müdahale ve yönetimi planlanmalıdır.

*Etik Kurul Onamı:* Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu, 19.02.2020-2020.01.15.

## KAYNAKLAR

- Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 1998;339(22):1603–8.
- Kaya H. Karbonmonoksit zehirlenmesi. Türkiye Klin J Emerg Med-Special Top. 2018;4(2):149–57.
- Türkiye karbonmonoksit zehirlenmelerinin önlenmesi programı ve eylem planı (2015-2018). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Yayın No:994. Ankara, 2015.
- Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS. Clinical Policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. Ann Emerg Med. 2008;51(2):138-52.
- Uysalol M, Uysalol EP, Saraçoğlu GV, Kayaoğlu S. A retrospective analysis of pediatric patients admitted to the pediatric emergency service for carbon monoxide intoxication. Balkan Med J. 2011;28(3):237–43.
- Tursun S, Alpcan A, Şanlı C, Kabalcı M. Karbonmonoksit zehirlenmesi. Ortadoğu Tıp Derg. 2017;9(4):203–6.
- Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: An updated review. J Neurol Sci. 2007;262(1–2):122-30.
- Doğruyol S, Akbaş I, Tekin E, Doğruyol MT. Carbon monoxide intoxication in geriatric patients: How important are lactate values at admission? Hum Exp Toxicol. 2020;39(6):848-54.
- İncekaya Y, Feyizi H, Bayraktar S, Ali İ, Topuz C, Karacalar S et al. Carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. Med J Okmeydani Train Res Hosp. 2017;33(2):114–8.
- Deniz T, Kandış H, Saygun M, Büyükoçak Ü, Ülger H, Karakuş A et al. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran zehirlenme olgularının analizi. Düzce Tıp Fakültesi Derg. 2009;11(2):15–20.
- Yetiş Y, Karbeyaz K, Güneş A. Eskişehir’de karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı ölümlerin 20 yıllık analizi. Adıyaman Üni Sağlık Bilim Derg. 2017;3(1):396–406.
- Türkoğlu A, Tokdemir M, Şen M, Börk T, Tunçöz FT, Yaprak B. Assessment of deaths due to

- carbonmonoxide poisoning and autopsied between 2006-2012 in Elazığ. Bull Leg Med. 2014;17(1):21.
13. Uysal C, Celik S, Duzgun Altuntas A, Kandemir E, Kaya M, Karapirli M et al. Carbon monoxide-related deaths in Ankara between 2001 and 2011. Inhal Toxicol. 2013;25(2):102-6.
14. Türkmen N, Akgöz S. Bursa’da otopsi yapılan karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı ölümler. Adli Tıp Derg. 2005;19(2):20-5.
15. Cetindag F, Keskinminare M, Bicer S, Sezer S, Tombulca N, Aydoğan G et al. Çocuk acil servisinde karbonmonoksit zehirlenmeleri. JOPP Derg. 2009;1(2):74-8.
16. Aslan M, Kutlutürk Y. Karbonmonoksit zehirlenmesiyle acil servise başvuran hastaların incelenmesi. Anadolu Klin Tıp Bilim Derg. 2017;22(2):103-6.
17. Sac RU, Taşar MA, Bostanci I, Şimşek Y, Dallar YB. Characteristics of children with acute carbon monoxide poisoning in Ankara: A single centre experience. J Korean Med Sci. 2015;30(12):1836-40.
18. Toklucu MÖ, Araz C, Nizamoğlu M, Pala E, Akova S, Karakayalı B, et al. A retrospective study of carbon monoxide poisoning cases in ünraniye educational and research hospital pediatric emergency department. ACU Sağlık Bil Derg. 2016;2016(3):123-8.
19. Ertekin B, Koçak S, Acar T, Öztürk E, Demir LS. Karbonmonoksit zehirlenmesinde tam kan belirteçlerinin rolü. Cukurova Med J. 2019;44(Suppl 1):197-201.
20. Seçilmiş Y, Öztürk MA. Factors that affect prognosis and morbidity in pediatric patients with carbon monoxide poisoning. Turkish J Pediatr Emerg Intensive Care Med. 2018;5(3):113-8.
21. Damlapınar R, Arıkan FI, Sahin S, Dallar Y. Lactate level is more significant than carboxihemoglobin level in determining prognosis of carbon monoxide intoxication of childhood. Pediatr Emerg Care. 2016;32(6):377-83.

## 112 SAĞLIK ÇALIŞANLARININ HASTANE DIŞI KARDİYAK ARRESTLERDE KARDİYOPULMONER RESÜSİTASYON BİLGİ DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Evaluation of Cardiopulmonary Resuscitation Knowledge Level of 112 Healthcare Providers in  
Cardiac Arrest Cases Outside the Hospital*

**Tamer ÇOLAK<sup>1</sup>, Kaan ÇELİK<sup>2</sup>, Beliz ÖZTOK TEKTE<sup>3</sup>**

<sup>1,2,3</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.D., BOLU, TÜRKİYE

### ÖZ

### ABSTRACT

**Amaç:** Acil servislerde kardiyak arrest tanısı ile resusitatif müdahale yapılan hastaların büyük çoğunluğunu hastane dışı kardiyak arrest vakalar oluşturmaktadır. Ayrıca bu vakaların birçoğu, olay yerinde 112 Acil Sağlık Hizmetleri ekiplerince ilk müdahale sağlandıktan sonra hastanelere getirilmektedir. Bu çalışmada, 112 sağlık çalışanlarının kardiyopulmoner resüsitasyon konusundaki bilgi düzeylerini ve tutumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız, Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı alındıktan sonra, 1 Mayıs 2019 ile 1 Haziran 2019 tarihleri arasında yüz yüze anket uygulanması yöntemi ile gerçekleştirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza toplam 131 gönüllü 112 Acil Sağlık Hizmetleri çalışanı dahil edildi. Katılımcıların meslek dağılımı: 9 (%6.9) doktor, 4 (%3.1) hemşire, 73 (%55.7) acil tıp teknisyeni, 34 (%26) paramedik ve 11 (%8.4) sağlık memuru şeklindedir. Katılımcıların %90'ının daha önce kardiyopulmoner resüsitasyon uyguladığını ve 70 (%53.4) katılımcının daha önce hastane dışı kardiyak arrest vakalar ile karşılaşmış olduğunu gördük. Doktorların %66.7'si, hemşirelerin tamamı, acil tıp teknisyenlerinin %95.9'u, paramediklerin %97.1'i ve sağlık memurlarının %81.8'i daha önce kardiyopulmoner resüsitasyon ile ilgili bir eğitim/kurs almıştı ( $p=0.018$ ). "Temel yaşam desteği sırasında göğüs basısı sayısı dakikada kaç kez olmalıdır?" sorusuna, Amerikan Kalp Cemiyeti'nin 2015 yılında yayınlamış olduğu kılavuzunu okuyan katılımcıların %76.7'si doğru cevap verirken, kılavuzu okumayanların %54.5'i doğru cevap vermiştir ( $p=0.014$ ).

**Sonuç:** 112 sağlık çalışanlarının kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamalarında bilgi düzeylerinde eksiklikler olduğunu belirledik. Bu eksikliklerin giderilmesi amacıyla, kılavuzlar ışığında ve düzenli aralıklarla eğitimli uygulayıcılar tarafından kardiyopulmoner resüsitasyon eğitim programları ve kursların düzenlenmesi gerektiği düşünülmüştür.

**Objective:** Majority of the patients resuscitated with the diagnosis of cardiac arrest in emergency departments are cardiac arrest cases which took place outside the hospital. Furthermore, many of these cases are taken to the hospitals by 112 Emergency Healthcare Services team after providing first intervention on the venue. The aim of the present study was to evaluate knowledge levels and attitudes of 112 healthcare service providers on cardiopulmonary resuscitation.

**Material and Methods:** The study was conducted through personal interview method between May,1,2019 and June,1,2019 after approval of Clinical Researches Ethical Committee. The statistical significance level was accepted as  $p < 0.05$  in all tests.

**Results:** The present study included 131 volunteer 112 Emergency Healthcare Service providers. Occupational distribution of the participants included 9 (6.9%) physicians, 4 (3.1%) nurses, 73 (55.7%) emergency medicine technicians, 34 (26%) paramedics and 11(8.4%) health officers. We detected that 90%of the participants have had experience on cardiopulmonary resuscitation, and 70 (53.4%) participants have met cardiac arrest cases outside the hospital before. Previous training/course related to cardiopulmonary resuscitation was taken by 66.7%of the physicians, all of the nurses, 95.9%of emergency medicine technicians, 97.1%of paramedics and 81.8%of healthcare officers ( $p=0.018$ ). The question "How many chest compressions should be implemented per minute during basic life support?" was answered correctly by 76.7%of the participants who have read the guidelines of American Heart Association in 2015 whereas 54.5%of those who have not read the guidelines ( $p=0.014$ ).

**Conclusion:** We detected deficiencies in the level of knowledge of 112 healthcare service providers in terms of cardiopulmonary resuscitation. Cardiopulmonary resuscitation training programs and courses may be organized by experienced trainers through guidelines at regular intervals in order to eliminate these deficiencies.

**Anahtar Kelimeler:** Acil bakım, hastane öncesi, kardiyopulmoner arrest, kardiyopulmoner resusitasyon

**Keywords:** Emergency care, prehospital, cardiopulmonary arrest, cardiopulmonary resuscitation



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Servis Gököy, BOLU, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** 05075009092

**Geliş Tarihi / Received:** 27.05.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-3844-4785, <sup>2</sup>0000-0002-9664-6732

**Dr. Tamer ÇOLAK**

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Servis Gököy, BOLU, TÜRKİYE

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

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.08.2020

<sup>3</sup>0000-0002-4007-005X

## GİRİŞ

Kardiyopulmoner arrest (KPA), kalbin fonksiyonlarının ani bir şekilde durması sonucu nabızın alınamadığı, solunum ve bilinç kaybının olduğu bir tablodur (1). Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ise KPA sonrası spontan kalp atımı ve solunumun sağlanması ile sağ kalımı arttırmak için uygulanan eylemler bütünüdür (2). Etkin KPR uygulamaları ile hastaların sağ kalımının sağlanmasının yanı sıra daha önceki yaşam standartlarına döndürülmesi hedeflenmektedir (3). KPR yaklaşımları sürekli yenilediği için KPA vakalar ile karşılaşma ihtimali olan sağlık personelinin, bu gelişmelerden haberdar olmaları ve belirli aralıklarla eğitim görmeleri gerekmektedir (4). Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA, American Heart Assosation) KPR uygulamalarına yönelik yayımladığı kılavuzlar yaklaşık olarak 5 yılda bir güncellenmekte olup sağlık çalışanlarına yol gösterici olmaktadır (5).

Yapılan çalışmalarda, acil servislerde kardiyak arrest olarak müdahale edilen hastaların büyük çoğunluğunu hastane dışı kardiyak arrest (HDKA) vakalar oluşturmaktadır. Ayrıca bu vakaların birçoğu olay yerinde 112 Acil Sağlık Hizmetleri (112-ASH) ekiplerince ilk müdahale sağlandıktan sonra hastanelere getirilmektedir (6-8). 112-ASH'nin görevi, hastaların olay yerinden alınıp gerekli tıbbi ekipmanlara sahip olan sağlık kuruluşuna ulaştırılmasına kadar geçen süre içerisinde hastalara gerekli olan temel ve ileri yaşam desteğini sağlamaktır (9). Ülkemiz genelinde ASH'nin hastane öncesi kısmı, illerde kurulu halde bulunan 112 Acil Sağlık İstasyonları tarafından yürütülmektedir. Bu istasyonlarda doktor, hemşire, paramedik, acil tıp teknisyeni (ATT), sağlık memuru ve ambulans şoförleri bulunmaktadır. Ambulans şoförleri dışındaki tüm personelin KPA vakalarda ileri kardiyak yaşam desteği uygulaması, görev tanımları arasında yer almaktadır (10).

Çalışmamızda, ilimiz bünyesinde bulunan 112 ASH çalışanlarının KPR bilgi düzeyini değerlendirmeyi ve elde edilen verilerin sağlık kurumlarının KPR eğitim programlarına rehber olmasını sağlamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli izin, yerel etik kurul ve (Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu, 13.12.2018-2018/229) ve Bolu İl Sağlık Müdürlüğü'nden alındı. Araştırma evrenini, ilin merkezi ve ilçelerinde bulunan 112 Acil Sağlık İstasyonlarında çalışan ve toplam sayıları 310 olan doktor, hemşire, paramedik, ATT ve sağlık memurları oluşturdu. Araştırma örneklemini ise 01.05.2019-01.06.2019 tarihleri arasında araştırmaya katılmayı kabul eden 156 gönüllü 112-ASH çalışanı oluşturdu. Araştırmaya katılan katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı. 112 Acil Sağlık İstasyonları belirtilen tarihlerde ziyaret edilerek, yüz yüze görüşme yöntemiyle anket formları dolduruldu. Anket formu, katılımcıların demografik özellikleri ile KPR bilgi düzeylerini ölçmeye yönelik 25 sorudan oluşmaktaydı (Ek 1). Soruların oluşturulmasında AHA 2015 kılavuzundan yararlanıldı (11). Araştırmaya katılmayı kabul eden çalışanların, sorulara vermiş oldukları yanıtlar doğru ve yanlış olarak değerlendirildi. Araştırmaya katılmak istemeyen katılımcılar çalışma dışı bırakıldı. Katılımcılardan 25'i, anket formunda eksikler bulunması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

### İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25,0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler frekans (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. Değişkenler Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Çalışmaya 131 Acil Sağlık Hizmeti çalışanı dahil edildi. Bunların 68 (%51.9)'i kadın iken, 91 (%69.5)'i evliydi. Katılımcıların yaş aralığına bakıldığında; 18-30 yaş aralığında 70 (%53.4), 31-40 yaş aralığında 54 (%41.2) ve >50 yaş üzerinde 1 (%0.8) kişi vardı. Katılımcıların meslekleri açısından bakıldığında, 9 (%6.9) doktor, 4 (%3.1) hemşire, 73 (%55.7) ATT, 34 (%26) paramedik ve 11 (%8.4) sağlık memuru bulunmaktaydı. Meslekteki toplam çalışma sürelerine bakıldığında, 43 (%32.8) katılımcı 5-10 yıl arası çalışmışken, 49 (%37.4) katılımcı ise 10-20 yıl arasında çalışmaktaydı. 112-ASH bünyesinde çalışma sürelerine bakıldığında ise 47 (%35.9) kişinin 5-10 yıl ve 41 (%31.3) kişinin ise 10-20 yıl arasında çalışmış olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Katılımcılara, hastane dışı KPA ile karşılaşma durumları, KPR uygulamasını gerçekleştirme ve bu konudaki beceri düzeyleri, KPR ile ilgili almış oldukları eğitim ve yeniden KPR eğitimi almak istemeleri hakkında 5 adet soru yöneltildi. Farklı meslek gruplarının daha önce KPR ile ilgili bir eğitim almış olmaları karşılaştırıldığında; doktorların %66.7'sinin (n = 6), hemşirelerin tamamının (n=4), ATT'lerin %95.9'unun (n=70), paramediklerin %97.1'inin (n=33) ve sağlık memurlarının %81.8'inin (n=9) daha önceden eğitim (kurs) aldığı tespit edildi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.018) (Tablo 2).

Katılımcılara, hastane dışı KPA ile karşılaşma durumları, KPR uygulamasını gerçekleştirme ve bu konudaki beceri düzeyleri, KPR ile ilgili almış oldukları eğitim ve yeniden KPR eğitimi almak istemeleri hakkında 5 adet soru yöneltildi. Farklı meslek gruplarının daha önce KPR ile ilgili bir eğitim almış olmaları karşılaştırıldığında; doktorların %66.7'sinin (n=6), hemşirelerin "Temel yaşam desteği sırasında göğüs basısı sayısı dakikada kaç kez olmalıdır?" sorusuna doğru cevap veren kişilerin

%86.4 (n=70)'ü KPR uygulama becerisini yeterli bulmaktadır.

**Tablo 1:** Katılımcılara ait tanımlayıcı istatistikler

	sayı (n)	yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	63	48,1
Kadın	68	51,9
<b>Yaş</b>		
18-30	70	53,4
31-40	54	41,2
41-50	6	4,6
>50	1	0,8
<b>Medeni durum</b>		
Bekar	40	30,5
Evli	91	69,5
<b>Ünvan</b>		
Doktor	9	6,9
Hemşire	4	3,1
ATT	73	55,7
Paramedik	34	26,0
Sağlık memuru	11	8,4
<b>Meslekteki toplam çalışma süresi</b>		
<1 yıl	9	6,9
1-3 yıl	10	7,6
3-5 yıl	16	12,2
5-10 yıl	43	32,8
10-20 yıl	49	37,4
> 20 yıl	4	3,1
<b>112-ASH 'daki toplam çalışma süresi</b>		
<1 yıl	17	13,0
1-3 yıl	12	9,2
3-5 yıl	14	10,7
5-10 yıl	47	35,9
10-20 yıl	41	31,3

n: sayı, ATT: Acil tıp teknisyeni, ASH: Acil sağlık hizmetleri

Aynı soruya yanlış cevap verenlerin %56 (n=28)'si ise KPR uygulama becerisini yeterli bulmamaktadır (p<0.001). Aynı soruda, AHA-2015 kılavuzunu okuyan katılımcıların %76.7 (n=33)'si doğru cevap verirken, kılavuzu okumayanların %54.5'i doğru cevap vermiştir (p=0.014) (Tablo 3). Daha önceden KPR kursuna katılanların %63.1 (n=77)'i bu soruyu doğru cevaplarırken, kursa katılmayanların %44.4 (n=4)'ü doğru cevap verebilmiştir (p=0.301).

“Aşağıdakilerden hangisi kaliteli KPR parametrelerinden değildir?” sorusuna 60 (%45.8) kişi doğru cevap vermiştir. KPR kursuna katılanların %48 (n=58)'i doğru cevap verirken, kursa katılmayanların %22 (n=2)'si doğru cevap vermiştir (p=0.179). KPR uygulama becerisini yeterli görenlerin %54.1'i (n=53)

bu soruyu doğru cevaplarırken, KPR uygulama becerisini yeterli görmeyenlerin %21.2 (n=7)'si soruyu doğru cevaplamıştır (p=0.001). 2015-AHA kılavuzunu okuyanların %69.8 (n=30)'i doğru cevap verirken, kılavuzu okumayanların ise %34.1 (n=30)'i soruyu doğru cevaplamıştır (p<0.001) (Tablo 4).

“Temel yaşam desteği uygularken sağlıkçı olmayan kurtarıcılar için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?” sorusuna, katılımcıların %9.2 (n=12)'si doğru cevap verirken; “KPR sırasında monitörde şoklanabilir bir ritim gördünüz ve defibrilasyon uyguladınız. Daha sonra yapmanız gereken ilk müdahale ne olmalıdır?” sorusuna katılımcıların %70.2 (n=92)'si doğru cevap vermiştir. Ankette yer alan diğer sorulara verilen yanıtlar Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Ünvan ve kardiyopulmoner resüsitasyon ile ilgili bilgiler arasındaki ilişki

		Doktor (n=9)	Hemşire (n=4)	ATT (n=73)	Paramedik (n=34)	S. memuru (n=11)	p <sup>a</sup>
Daha önce hastane dışı kardiyopulmoner arrest ile karşılaştınız mı?	Evet	5 (55,6)	3 (75,0)	42 (57,5)	14 (41,2)	6 (54,5)	0,521
	Hayır	4 (44,4)	1 (25,0)	31 (42,5)	20 (58,8)	5 (45,5)	
Daha önce kardiyopulmoner resüsitasyon uyguladınız mı?	Evet	9 (100,0)	4 (100,0)	64 (87,7)	33 (97,1)	8 (72,7)	0,141
	Hayır	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (12,3)	1 (2,9)	3 (27,3)	
Daha önce kardiyopulmoner resüsitasyon ile ilgili bir eğitim(kurs) aldınız mı?	Evet	6 (66,7)	4 (100,0)	70 (95,9)	33 (97,1)	9 (81,8)	0,018
	Hayır	3 (33,3)	0 (0,0)	3 (4,1)	1 (2,9)	2 (18,2)	
Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulama beceriniz sizce yeterli seviyede mi?	Evet	8 (88,9)	3 (75,0)	54 (74,0)	27 (79,4)	6 (54,5)	0,443
	Hayır	1 (11,1)	1 (25,0)	19 (26,0)	7 (20,6)	5 (45,5)	
Kardiyopulmoner resüsitasyon ile ilgili bir eğitim(kurs) düzenlenirse katılmayı düşünürmüsünüz?	Evet	9 (100,0)	3 (75,0)	64 (87,7)	30 (88,2)	11 (100,0)	0,484
	Hayır	0 (0,0)	1 (25,0)	9 (12,3)	4 (11,8)	0 (0,0)	

n(%)<sup>a</sup>Fisher'in kesin testi, n: sayı, ATT: Acil tıp teknisyeni, ASH: Acil sağlık hizmetleri

**Tablo 3.** “Temel yaşam desteği sırasında göğüs basısı sayısı dakikada kaç kez olmalıdır?” sorusuna verilen yanıtlar

	Doğru (n=81)	Yanlış (n=50)	p
KPR kursuna katılanlar	77 (95,1)	45 (90,0)	0,301 <sup>a</sup>
KPR kursuna katılmayanlar	4 (4,9)	5 (10,0)	
KPR becerisinin yeterli olduğunu düşünenler	70 (86,4)	28 (56,0)	<0,001 <sup>b</sup>
KPR becerisinin yeterli olmadığını düşünenler	11 (13,6)	22 (44,0)	
KPR kursuna katılmayı isteyenler	71 (87,7)	46 (92,0)	0,434 <sup>b</sup>
KPR kursuna katılmayı istemeyenler	10 (12,3)	4 (8,0)	
2015-AHA kılavuzunu okuyanlar	33 (40,7)	10 (20,0)	0,014 <sup>b</sup>
2015-AHA kılavuzunu okumayanlar	48 (59,3)	40 (80,0)	

n (%) <sup>a</sup>Fisher’in kesin testi <sup>b</sup>Pearson’in ki-kare testi, n: sayı, KPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon, AHA: Amerikan kalp cemiyeti.

**Tablo 4:** “Aşağıdakilerden hangisi kaliteli KPR parametrelerinden değildir?” sorusuna verilen yanıtlar

	Doğru (n=60)	Yanlış (n=71)	p
KPR kursuna katılanlar	58 (96,7)	64 (90,1)	0,179 <sup>a</sup>
KPR kursuna katılmayanlar	2 (3,3)	7 (9,9)	
KPR becerisinin yeterli olduğunu düşünenler	53 (88,3)	45 (63,4)	0,001 <sup>b</sup>
KPR becerisinin yeterli olmadığını düşünenler	7 (11,7)	26 (36,6)	
2015-AHA kılavuzunu okuyanlar	30 (50,0)	13 (18,3)	<0,001 <sup>b</sup>
2015-AHA kılavuzunu okumayanlar	30 (50,0)	58 (81,7)	

n (%) <sup>a</sup>Fisher’in kesin testi, <sup>b</sup>Pearson’in ki-kare testi, n: sayı, KPR: Kardiyopulmoner resüsitasyon, AHA: Amerikan kalp cemiyeti.

**Tablo 5:** Ankette yer alan diğer sorulara verilen yanıtlar

	Doğru n (%)	Yanlış n (%)
Temel Yaşam Desteği (TYD) ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?	125 (95,4)	6 (4,6)
Aşağıda yer alan yaşam zinciri şemasında 3. halka neyi ifade eder?	121 (92,4)	10 (7,6)
Bilinci kapalı bir hastada ilk bakılması gereken parametre aşağıdakilerden hangisidir?	64 (48,9)	67 (51,1)
Servikal travması olmayan bir bilinçsiz hastanın hava yolu açıklığını hangi manevra ile nasıl sağlarsınız?	83 (63,4)	48 (36,6)
Erişkin bir insanda suni solunum ve kalp masaj oranı nedir?	124 (94,7)	7 (5,3)
İlk yardımcı yalnız ise bilinci ve solunumu olmayan 4 yaşında hasta ile karşılaşması durumunda 112’yi ne zaman aramalıdır?	54 (41,2)	77 (58,8)
Alışveriş merkezinde kalabalık bir grubun toplanmış olduğunu gördünüz. Oraya gittiğinizde 50-60 yaşlarında bilinci kapalı bir vatandaşın yerde yatmakta olduğunu gördünüz. Nabzına karotis arterden baktığınızda, nabzın atıp-atmadığına tam olarak emin olamadınız. Daha sonra ilk yapacağınız müdahale ne olmalıdır?	95 (72,5)	36 (27,5)
EKG ritimlerinin doğru sıralaması aşağıdakilerden hangisidir?	115 (87,8)	16 (12,2)
Aşağıdakilerden hangileri defibrile edilebilen ritimlerdir?	108 (82,4)	23 (17,6)

n: sayı, TYD: Temel yaşam desteği, EKG: Elektrokardiyografi.

## TARTIŞMA

KPR, tam donanımlı bir bilgi birikimiyle yapılması gereken işlemler bütünüdür. Çoğunlukla HDKA vakalar ile ilk karşılaşan 112-ASH çalışanları olmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, 112-ASH çalışanlarının KPR'yi ne kadar bildiklerini ve ortaya çıkan yeni gelişmelerden haberdar olup olmadıklarını değerlendirmeyi planladık. Akıllı ve ark. doktorlar üzerinde yapmış oldukları anket çalışmasında, KPR uygulayan katılımcıların oranını %92.5 olarak tespit edilmiştir (3). Yoldaş ve ark. çalışmasında ise çalışmaya dahil edilen katılımcıların %90'ının KPR uyguladığını tespit etmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak 112-ASH çalışanlarının 118'inin (%90) daha önceden KPR uygulamış olduğunu tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda yer alan 70 (%53.4) katılımcının daha önceden HDKA vakalar ile karşılaşmış olduğunu bulduk. Aradaki bu farkın nedeninin, katılımcıların 48'inin (%36.6) daha önceden hastane içi kardiyak arrest olan hastalar üzerinde KPR uyguladıklarını ve HDKA olan hastalar ile karşılaşmamış olduğunu düşündürmüştür.

Çalışkan ve ark. 112 çalışanları ile yapmış oldukları çalışmada, katılımcıların tamamının daha önceden KPR kursuna katılmış olduğunu belirtmişlerdir (13). Yoldaş ve ark. bir üniversite hastanesinde yapmış oldukları çalışmada ise, doktorların %38'inin daha önceden KPR kursuna katılmış olduğunu tespit etmişlerdir (12). Çalışmamızda, katılımcıların %93.1'inin daha önceden KPR kursuna katılmış olduğunu tespit ettik. Ülkemizde, yasal mevzuat gereği, hastane öncesi sağlık hizmetlerinde istihdam edilen çalışanların kaliteli hizmet verebilmesi için temel modül, erişkin ileri yaşam desteği, çocuklarda ileri yaşam desteği ve travma resusitasyon kurslarını içeren 4 modül tanımlanmış ve çalışanların bu kurslara katılımının sağlanması zorunlu kılınmıştır (14). Bu sebepten ötürü de çalışmamızda kursa katılım oranının yüksek çıktığı kanısındayız. Çalışmamızda, KPR uygulama becerisini yeterli seviyede gören

katılımcıların oranını %74.8 olarak, yeniden bir KPR kursuna katılmak isteyen katılımcıların oranını ise %89.3 olarak tespit ettik. Bu sonuçlar katılımcıların KPR uygulama konusunda kendi bilgi ve becerilerine güvenseler dahi, bilgilerini yeniden tazeleme ve yeni gelişmelerden haberdar olma isteği içerisinde olduklarını düşündürmektedir. Kılavuzların 5 yılda bir güncellendiği göz önüne alındığında bu düşüncenin yerinde olduğu görülmektedir. Jennings ve ark. (15) yapmış oldukları çalışmada, katılımcıların %66'sı KPR esnasında dakikada yapılan göğüs basısı sayısını doğru olarak bilmişlerdir. Yoldaş ve ark. yapmış oldukları çalışmada tüm katılımcıların %56.4'ü, daha önceden KPR kursuna katılanların ise %65.2'si göğüs basısı sayısını doğru olarak bilmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer olarak, tüm katılımcıların %61.8'i bu soruyu doğru olarak bilmiştir. Daha önceden KPR kursuna katılan ve AHA-2015 kılavuzunu okuyan katılımcıların, doğru cevap verme oranı anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu da göstermektedir ki, kurslara katılımın artırılması ve bilgilerin kılavuzlar ışığında güncellenmesi ile daha iyi sonuçlar alınması mümkün olmaktadır.

KPR esnasında göğüs basısı sayısı 100-120/dk. arasında olmalı ve göğsün de-kompresyonuna izin verilmelidir. Bu esnada, erişkinlerde göğüs ön-arka çapı en az 5 cm, en fazla 6 cm derinlikte çökmeli ve aşırı ventilasyondan kaçınılmalıdır. Bu saydığımız özellikler kaliteli KPR parametreleridir (16). Çalışmamızda, "Aşağıdakilerden hangisi kaliteli KPR parametrelerinden değildir?" sorusuna katılımcıların %45.8'i doğru cevap verdi. KPR kursuna katılanların %48'i doğru cevap verirken, kursa katılmayanların %22'si doğru cevap verdi. Ayrıca AHA-2015 kılavuzunu okuyanlar ile KPR bilgi seviyesini yeterli düzeyde gören katılımcıların verdiği doğru cevap sayısı, kılavuzu okumayan ve bilgi seviyesini yetersiz gören katılımcılara göre anlamlı derecede yüksekti. Bu oranlar bize katılımcıların KPR alanındaki yeni gelişmelerden haberdar olmadıklarını göstermektedir.

Başarılı KPR uygulaması yapmak için kaliteli ve sürekli bir eğitim almak gereklidir (17). Şener ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, uzmanlık öncesi asistanların KPR bilgi düzeyleri değerlendirilmiş ve değerlendirme sonucu katılımcıların %54.7'si başarılı olarak bulunmuştur (18). Sağlık çalışanlarının KPR ve temel yaşam desteği bilgi düzeyini ölçmek için yapılan başka bir çalışmada, eğitim öncesi başarı oranı %36.2 iken, eğitimden hemen sonra %79.3'e çıkmış ve eğitimden 6 ay sonra ise bu oran %62.5'e gerilemiştir (19). Dane ve ark. KPR eğitimi alan ve almayan hemşireler arasında yapmış oldukları bir çalışmada, eğitilmiş hemşirelerin uyguladıkları KPR sonrası hastaların %37.5'inde spontan dolaşım geri dönüşü sağlanırken; eğitimsiz hemşirelerin KPR uygulaması sonrası bu oran %10.3 seviyesinde kalmıştır (20). Çalışmamızda, ankete katılan sağlık çalışanlarının %93.1'i daha önceden KPR kursuna katıldıklarını belirttiler ve kendilerine yönelttiğimiz soruların tamamının %58.4'üne doğru cevap verdiler. Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda, katılımcıların çok büyük bir kısmının daha önceden KPR kursu almış olduğunu ve KPR uygulamış olduğunu gördük. Ancak sorulara verilen doğru yanıt oranlarına bakıldığında olması gerekenden çok düşük olduğunu tespit ettik. Yapılan çalışmalarda, KPR eğitimi sonrası katılımcıların bilgi düzeylerinde anlamlı derecede yükselmeler gözlenirken, 6. ayın sonunda katılımcıların bilgi düzeyinde az miktarda düşüş olduğu görülmüştür (13,19). Bu nedenle öncelikle 112-ASH çalışanlarına daha önce verilen eğitimlerin yeniden gözden geçirilmesi, 6 aylık aralarla uygulamalı eğitim verilmesi ve bu eğitimlerin eğitilmiş eğiticiler tarafından planlanması gerektiği kanısındayız. Bizim çalışmamızda katılımcılara herhangi bir eğitim vermediğimiz için, eğitim öncesi ve sonrası başarı oranını değerlendiremedik. Ayrıca daha önceki aldıkları eğitimin üzerinden ne kadar süre geçtiğini tam olarak bilmedikleri için istatistiksel bilgi elde edemedik.

Tüm bunlar da çalışmamızın kısıtları arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda 112 sağlık çalışanlarında, KPR kılavuzunu takip eden ve daha önceden KPR eğitimi alanların bilgi düzeylerinde anlamlı yükseklik olmasına rağmen genel anlamda KPR uygulamalarıyla ilgili bilgi düzeylerinde eksikliklerin olduğunu belirledik. Bu eksikliklerin giderilmesi amacıyla; 112-ASH çalışanlarının yayınlanan KPR kılavuzlarını takip etmesi gerektiği, ayrıca kılavuzlar ışığında ve düzenli aralıklarla eğitilmiş uygulayıcılar tarafından KPR eğitim programları ve kursların düzenlenmesi gerektiği kanısındayız.

*Etik Kurul Onamı:* Bolu İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu, 13.12.2018-2018/229.

## KAYNAKLAR

1. Ruzman T, Tot OK, Ivic D, Gulam D, Ruzman N, Burazin J. In-hospital cardiac arrest: can we change something? Wiener Klinische Wochenschrift. 2013;125(17-18):516-23.
2. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out of hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. Resuscitation. 2010;81(11):1479-87.
3. Akıllı NB, Cander B, Koşlu R, Dunder ZD, Ayan M. How much do we know about cardiopulmonary resuscitation? Kardiyopulmoner resüsitasyonu ne kadar biliyoruz? JAEM. 2012;11(2):102-5.
4. Bradley SM, Rea TD. Improving bystander cardiopulmonary resuscitation. Curr Opin Crit Care. 2011;17(3):219-24.
5. Başol N, Çelenk Y, Karaman S, Şahin F, Savaş AY. Tokat ili üniversite hastanesi acil servisinde kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi: İki yıllık



- analiz. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2014;6(2):91-100.
6. Geçmen Ç, Kahyaoğlu M, Kalaycı A, Naser A, Akgün Ö, Candan Ö ve ark. Üçüncü basamak bir merkezden kardiyak arrest serisi. Koşuyolu Heart Journal. 2018; 21(1):16-20.
7. Colak T, Kocak S, Dunder ZD, Ergin M, Girisgin AS, Cander B et al. Prognostic value of the NR2 peptide in patients underwent cardiopulmonary resuscitation. Acta Medica Mediterranea. 2019;35(1):199-204.
8. Öztürk D, Altınbilek E, Koyuncu M, Sönmez BM, Çaltılı Ç, İkizceli İ et al. Successful application of acute cardiopulmonary resuscitation. J Acute Disease. 2015;4(3):218-21.
9. Lilja GP, Swor RA. Emergency medicine a comprehensive study guide. 5th ed. New York: McGraw&Hill; 1999.
10. Kıdak L, Keskinoğlu P, Sofuoğlu T, Ölmezoğlu Z. İzmir ilinde 112 acil ambulans hizmetlerinin kullanımının değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg. 2009;19(3):113-9.
11. Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, Swor RA, Terry M, Bobrow BJ et al. Adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardio-vascular Care. Circulation. 2015;132:414-35.
12. Yoldaş H, Koçoğlu H, Bayır H, Yıldız İ, Akkaya A, Demirhan A ve ark. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde çalışan hekimlerin kardiyopulmoner resüsitasyon konusundaki yaklaşımları. Turk J Anesthesiol Reanim. 2016;44(3):142-8.
13. Çalışkan C, Koçak H, Yavuz Ö. Bir ilin 112 personeline 2012 yılında verilen temel modül eğitiminin değerlendirilmesi. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2012;5(1): 50-63.
14. Resmî Gazete. Ambulanslar ve acil sağlık araçları ile ambulans hizmetleri yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik. Erişim Tarihi: 11 Mart 2020: <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/04/20120410-3.htm>.
15. Jennings S, Hara TO, Cavanagh B, Bennett KA. National survey of prevalence of cardiopulmonary resuscitation training and knowledge of the emergency number in Ireland. Resuscitation. 2009;80(9):1039-42.
16. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: Section 2. adult basic life support and automated external defibrillation. Resuscitation. 2015;95(6):81-99.
17. Çalışkan N, Durukan P, Baykan N, Kaymaz ND, Elmalı F, Kavalcı C. Compliance to guidelines in in-hospital cardiopulmonary resuscitation interventions: single-center experience. Cukurova Medical Journal. 2019;44(2):402-9.
18. Şener S, Ersoy G, Öz Saraç M, Aksay E, Koyuncu N. The current status and factors affecting the level of knowledge regarding basic life support measured in resident physicians. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;20(2):95-101.
19. Tuna A, Çelebi İ, Silahçılar A, Sezgin H, Şıpkın S, Karatutlu C ve ark. Kardiyopulmoner resüsitasyon (temel yaşam desteği) eğitimi alan sağlık yüksekokulu öğrencilerinin bilgi ve beceri düzeyleri: Altı aylık izlem sonuçları. İnsan ve Toplum Bilimleri Araştırmaları Dergisi. 2017;6(3):1842-8.
20. Dane FC, Russell-Lindgren KS, Parish DC, Durham MD, Brown Jr TD. In-hospital resuscitation: association between ACLS training and survival to discharge. Resuscitation. 2000;47(1):83-7.



# ÜÇÜNCÜ BASAMAK BİR HASTANEYE BİR YIL İÇİNDE KÜNT TRAVMA NEDENİYLE BAŞVURAN ÇOCUK HASTALARIN İNCELENMESİ

## *Evaluation of Pediatric Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital with Blunt Trauma within One Year*

Yasemin DERE GÜNAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, künt travma nedeniyle hastanemize getirilen bölgemizdeki çocuk hastaların demografik özelliklerini, radyoloji bulguları ve laboratuvar değerleri ile etkilenen organ ya da organlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bir yıllık sürede künt travma nedeniyle başvuran çocuk olguların geriye dönük dosyalarının taranması sonucu çalışma verileri elde edildi. Olgular yaş, cinsiyet, travma şekli, yaralanan vücut bölgesi, radyolojik bulgular, yatış süreleri ve laboratuvar sonuçları ve mortalite oranları açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya künt travma nedeniyle dahil edilen 0-18 yaş arası 304 çocuktan 188'i (%62) erkek, 116'sı (%38) kızdı. Yaş grupları içerisinde künt travmaya maruz kalma oranı 1-6 yaş aralığında en yüksekti (%36,8). En sık temmuz ve ağustos aylarında başvuru oldu. Yaralanma nedenleri arasında araç içi trafik kazaları ilk sıradaydı ve bunu yüksekten düşme takip etti. Kafa travmasının eşlik ettiği multi-travmalı 6 hasta kaybedildi. Toraks travmaları içinde en sık akciğer kontüzyonu tespit edildi. Pnömotoraks nedeniyle 3 hastaya tüp torakostomi uygulandı. Künt batın travmasında sırasıyla en sık karaciğer, dalak ve böbrek yaralanması izlendi. AST ve ALT yüksekliği ile etkilenen organ ve yaralanmanın ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların takibi sırasında laparotomi ihtiyacı olmadı. Hastaların ortalama yatış süresi  $3,26\pm 0,40$  gündü (1 –21 gün). Özellikle kafa travması ve toraks travması birlikte olan hastalarda yatış süresinin uzadığı görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Çocuk yaş gruplarında künt travmaların oluş nedenleri bölgelere göre farklılıklar göstermektedir ve trafik kazalarının sık görüldüğü bölgelerde çoklu organ yaralanmalı olgulara müdahale edebilecek ileri travma merkezlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Künt karın travmalı hastaların yakın takibi gereksiz tanışal girişimler ve eksplorasyonları azaltmakla birlikte bu hastaların yönetimi için daha ileri travma protokollerine ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Künt travma, çocuk, trafik kazası

### ABSTRACT

**Objective:** We evaluated the demographic characteristics, radiological findings, laboratory values and the relationship between the affected organs of pediatric patients with blunt trauma in our region.

**Material and Methods:** Data were obtained retrospectively by scanning the files of pediatric patients with blunt trauma within a year. The patients were evaluated in terms of age, gender, type of trauma, injured body area, radiological findings and laboratory results, duration of hospitalization, and mortality rates.

**Results:** Of the 304 children aged 0-18 included in the study, 188 (62%) were boys and 116 (38%) were girls. The rate of exposure to blunt trauma was highest in the 1-6 age group (36.8%). The highest admission rates were observed in July and August. In-vehicle traffic accidents were the first among the causes of injuries, followed by falling from a height. Six patients with multi-trauma accompanied by head injury died. Lung contusion was the most common thoracic trauma. Tube thoracostomy was performed in 3 patients due to pneumothorax. Liver, spleen and kidney injuries were observed most frequently in blunt abdominal trauma, respectively. No significant relationship was found between AST and ALT and the severity of the affected organ and injury ( $p>0.05$ ). No laparotomy was needed during the follow-up. The average length of hospital stay was  $3.26\pm 0.40$  days (1–21 days). The length of hospital stay was prolonged, particularly in patients with head and thoracic trauma, but no significant difference was observed ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The reasons for the blunt trauma in pediatric age groups differ according to the regions, and in areas where traffic accidents are common, advanced trauma centers are needed in order to treat such patients with multiple organ injuries. Although close monitoring of blunt abdominal trauma reduces unnecessary interventions and explorations, further trauma protocols are needed for the management of these patients.

**Keywords:** Blunt trauma, children, traffic accident



Yazışma Adresi / Correspondence:

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.D., 71450, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Tel / Phone: 0505 640 3006

Geliş Tarihi / Received: 06.07.2020

ORCID NO: 10000-0003-4488-236X

Dr. Yasemin DERE GÜNAL

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

Kabul Tarihi / Accepted: 25.08.2020

## GİRİŞ

Travma 1 yaş ve üzeri çocuklarda ölümlerin en sık nedenidir (1,2). Çocuklarda görülen travmaların büyük çoğunluğunda etken künt travmalar iken, penetran travmalar yalnızca %10-15 oranındadır (3,4). Künt travmaların en sık nedenleri araç içi ya da araç dışı trafik kazaları, düşme ve bisiklet kazalarıdır (5). Ancak farklı yaş gruplarında çocukların anatomik yapıları, buldukları ortamlar ve ilgileri de değişir. Bu nedenle çocuklardaki travmaların mekanizmaları, tipleri ve yaralanan bölge yaş dağılımına göre farklılık gösterir.

Çocuk travmalarında en sık ölüm nedenleri sırasıyla kafa, toraks ve abdominal yaralanmalardır. Zamanında fark edilmeyen yaralanmalar önemli bir ölüm sebebidir (6). Travmalı hastanın ilk müdahalesi sonrasında yapılacak ayrıntılı fizik muayene, laboratuvar testleri (Hct, karaciğer fonksiyon testleri ve amilaz vb.), görüntüleme yöntemleri [akciğer grafisi, “*focused abdominal sonography in trauma*” (FAST), ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT), vb.] ile zaman kaybetmeden travmaya bağlı patolojiler saptanıp tedavi edilmelidir.

Travma nedeni ile önlenemez ölümlerin büyük bir kısmı “*golden hour*” (altın saat) denilen ilk bir saat içerisinde olmaktadır. Bu dönemdeki ölümlerin azaltılabilmesi hastane öncesinde, triaj basamağında ve hastane acil servislerinde oluşturulan travma protokolleri eşliğinde hastaların değerlendirilmesi ile mümkün olur. Bu protokollerin oluşturulması ve geliştirilmesinde ise travmalı hastaların demografik özelliklerinin belirlenmesi önemli bir rol oynamaktadır (7,8).

Bu çalışmada acil servise künt travma nedeniyle getirilen çocuk hastalar incelenmiş ve travmaların meydana geliş şekli, yaşa göre dağılımı, radyolojik bulguları ve laboratuvar sonuçları ile etkilenen organlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve ülkemiz travma verilerine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Temmuz 2012 ve Haziran 2013 yılları arasında acil servise künt travma nedeniyle getirilen, ayakta veya yatırılarak tedavi edilen, 0-18 yaş aralığındaki olgular üniverstemizin girişimsel olmayan etik inceleme kurulu onayı alınarak (*Kırıkkale Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu, 29.01.2020-2020.01.12*) geriye dönük olarak incelendi. Olguların yaşı, travma mekanizması, yaralanan vücut bölgeleri ve yaralanan organlar, laboratuvar sonuçları, radyolojik görüntüleme bulguları, hastanede kalış süresi, yoğun bakım ihtiyacı, ameliyat gereksinimi ve mortalite oranları hastane kayıt sisteminden elde edildi. Verilerine ulaşılamayan olgular ve penetran travma nedeniyle başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm veriler SPSS İstatistik 21.0 veri tabanında işlendi. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama birim sayısı (n), yüzde (%), aritmetik ortalama ve %95 güven aralığı kullanıldı. Veriler ortalama±SD veya medyan [min-maks] olarak belirtildi. Travmanın şiddeti ile değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi, Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testi kullanılarak test edildi. P<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Acil servise 188’i (%62) erkek, 116’sı (%38) kız olan toplam 304 çocuk hasta künt travma nedeniyle kabul edildi. Hastaların yaş ortalaması 7,09±4,96 yıld (2 ay-17 yaş). Erkeklerde yaş ortalaması 7,71±4,96 (2 ay-17 yıl), kızlarda ise 8,29±4,95 yıld (3 ay-17 yıl). Olguların %6,6’sı 1 yaşın altında, %36,8’i 1-6 yaş arası, %34,9’u 7-12 yaş arası ve %21,7’si ise 12 yaşın üstünde idi (Tablo 1). Tüm yaş gruplarında erkek çocuk olgu sayısı daha fazlaydı. Travmalı hastaların aylara göre dağılımı Tablo 2’de verildi. En sık temmuz ve ağustos aylarında travma görüldü. Olgularda travmanın en sık oluş nedeni araç içi trafik kazası

(%49,7) idi. Bunu yüksekten düşme (%31,6) ve araç dışı trafik kazası (%11,2) takip etti. Olguların %7,5'ini ise diğer travma nedenleri oluşturuyordu (Tablo 3).

**Tablo 1:** Olguların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

	Kız	Erkek	Toplam n (%)
1 yaş altı	8	12	20 (%6.6)
1-6 yaş	37	75	112 (%36.8)
7-12 yaş	42	64	106 (%34.9)
12 yaş üstü	29	37	66 (%21.7)
Toplam (n)	116	188	304
(%)	(%38)	(%62)	(%100)

Künt travma nedeniyle kabul edilen hastaların %44'ü ortopedik travma, %31'i kafa travması, %15'i karın travması ve %10'u toraks travmasına maruz kalmıştı. Travma sonrası yaralanan vücut bölgeleri Tablo 4'te verildi. Hastaların %27,3'ü Çocuk Cerrahisi kliniğine konsülte edildi ve bu olguların da %53,5'i servise yatırılarak tedavi edildi. Olguların %62,3'ü acil serviste gözlem süresi dolduktan sonra taburcu edildi.

**Tablo 2:** Travma hastalarının aylara göre dağılımı

Ay	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Ocak	11	3.6
Şubat	9	2.9
Mart	10	3.3
Nisan	21	6.9
Mayıs	38	12.5
Haziran	37	12.2
Temmuz	59	19.4
Ağustos	54	17.8
Eylül	15	4.9
Ekim	17	5.6
Kasım	17	5.6
Aralık	16	5.3
Toplam (n)	304	100

Geri kalan hastaların %3,7'si yoğun bakıma, %3,7'si beyin cerrahi ve %4'ü ortopedi servisine yatırıldı, %11.3'ünde ise aile tedaviyi kabul etmeyip kendi istekleri ile taburcu oldu.

**Tablo 3:** Olguların yaş ve travma mekanizmasına göre dağılımı

	<1 yaş n (%)	1-6 yaş n (%)	7-12 yaş n (%)	>12 yaş n (%)	Toplam n (%)
Araç içi trafik kazası	10 (3.3)	51 (16.7)	49 (16)	41 (13.5)	151 (49.7)
Yüksekten düşme	10 (3.3)	42 (14)	31 (10.2)	13 (4.3)	96 (32)
Araç dışı trafik kazası	-	14 (4.6)	15 (5)	5 (1.6)	34 (11.2)
Bisiklet /motosiklet kazası	-	1 (0.3)	9 (3)	7 (2.3)	17 (5.6)
Ezilme/sıkışma	-	4 (1.4)	2 (0.6)	-	6 (1.9)
Toplam	20 (6.6)	112 (36.8)	106 (34.9)	66 (21.7)	304 (100)

**Tablo 4:** Künt travma sonrası yaralanan vücut bölgeleri

	Hasta sayısı	
	(n)	%
Ekstremiteler	41	13.5
Kafa travması	30	9.8
Vertebra kırığı	11	3.6
Akciğer kontüzyonu	8	2.6
Pnömotoraks	3	1
Kot kırığı	1	0.3
Karaciğer yaralanması	6	2
Dalak yaralanması	3	1
Böbrek yaralanması	2	0.7
Toplam (n)	105	34.5

Hastaların 6'sı (%1,94) öldü. Travma nedeni 5'inde araç içi trafik kazası, 1'inde ise araç dışı trafik kazası idi. Ölen hastaların yaş ortalaması  $2,75 \pm 1,78$  yıldır (1-5 yıl). Bu hastaların 4'ü multi-travmalı hastalardı ve acil servise solunum arresti ile getirildi ancak acil serviste uygulanan kardiyopulmoner resusitasyona cevap vermediler. Bu hastalara ileri görüntüleme yapılamadığı için bunların verileri sonuçlarımıza dahil edilmedi. Ölen diğer 2 hasta ise kafa travması ve ikiden fazla ekstremiteler kırıkları olan hastalardı ve intrakraniyal patojenler nedeniyle tedavi edilirken yoğun bakımda kaybedildiler.

Hastaların 283'üne USG, 120'sine beyin BT, 43'üne abdominal BT ve 24'üne ise toraks BT yapıldı. USG'lerin 211'i acilde yatak başında FAST olarak, 72'si ise radyoloji kliniği tarafından uygulandı. USG bulgularına göre 275 hastada batında serbest sıvı yoktu, 6 hastada batında serbest sıvı, 1 hastada şüpheli karaciğer laserasyonu ve 1 hastada dalak laserasyonu izlendi. USG bulguları şüpheli olan veya çoklu organ yaralanması düşünülen major travmalı hastalara BT yapıldı. Hastaların 299'üne (%98,4) başvuru sırasında arka-ön (PA) akciğer grafisi çekildi. Bunların 282'si

(%92,8) normaldi, 3'ünde (%0,3) klavikula kırığı, 3'ünde pnömotoraks (%1), 5'inde (%1,6) akciğer kontüzyonu tespit edildi. Toraks BT hastaların 21'ine (%6,9) çekildi ve bunların 11'inde (%3,6) normalken 1'inde (%0,3) kot kırığı, 3'ünde (%1) pnömotoraks ve 8'inde (%2,7) akciğer kontüzyonu tespit edildi. Hastaların 3'üne pnömotoraks nedeniyle tüp torakostomi uygulandı. Akciğer kontüzyonu olan hastalarda göğüs tüpü endikasyonu yoktu.

Tüm hastalara hemogloblin takibi yapıldı ve aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), amilaz'ı da içeren laboratuvar tetkikleri uygulandı. Hastaların 241'inde ALT 40 IU/L'nin altında, 20'sinde 40-150 IU/L arasında, 12'sinde ise 150 IU/L'nin üzerindeydi. AST düzeyleri 40 IU/L altında olan 168 hasta, 40-150 IU/L arasında olan 85 hasta ve 150 IU/L üzerinde olan 20 hasta mevcuttu. Hastaların 42'sinde ise amilaz 100 IU/L'nin üzerindeydi. AST ve ALT'si birlikte 150 IU/L'nin üzerinde olan 12 hastanın 4'ünde karaciğerde parankim hasarı saptandı. Karaciğer yaralanması olan diğer hastaların 1'inde AST ve ALT değerleri 40-150 IU/L arasında, diğerinde ise 40 IU/L'nin altındaydı. Amilazı yüksek olan 42 hastanın abdominal BT'sinde 2 hastada karında serbest sıvı, 1 hastada karaciğer laserasyonu, 2 hastada ise böbrek hematomu izlendi. Hastaların hiçbirine karın travması nedeniyle cerrahi uygulamaya gerek olmadı. Laboratuvar değerleri ile etkilenen organ ve yaralanmanın ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Başvuru anındaki ve 2. saatteki hemogloblin değerlerinin farkı alındı ve 249 hastada (%90,2) düşme gözlenmezken, 17 hastada (%6,2) 1 gr/dL, 2 hastada (%3,6) ise 2 gr/dL düşme gözlemlendi. Hemogloblini 1 gr/dL düşen hastalar incelendiğinde abdominal BT'de karın organlarında yaralanma izlenmezken, 6'sında iki ve daha fazla uzun kemik kırığı izlendi. Hemogloblini 2 gr/dL düşen hastaların birinde böbrekte hematoma, diğerinde ise uzun kemik kırığı mevcuttu. Hastaların ortalama yatış süresi  $3,26 \pm 0,40$  gündü (1-21 gün).

Özellikle kafa travması ve toraks travması birlikte olan hastalarda yatış süresinin uzadığı görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan travmanın çoğunluğu trafik kazası ve yüksekten düşmeler sonucu oluşan künt travmalardır (4). Travma nedeniyle acil servise getirilen çocuklarda komplikasyonların önlenmesi, morbidite ve mortalite sıklığının azaltılması için riskli hastaların saptanıp uygun travma merkezlerinde tedaviye başlanması hayati öneme sahiptir (9).

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde yaş ortalaması daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (10,11). Yine literatürle uyumlu olarak tüm yaş gruplarında erkek çocukların daha fazla travmaya maruz kaldıkları izlenmektedir (8,12-14). Bu durum erkek çocukların kızlara göre daha hareketli olması, ataerkil büyütülme tarzı ve bu nedenle özellikle araç içinde ön koltukta oturmalarına izin verilmesi şeklinde açıklanmaktadır (15). Çalışmamızda travmaya maruz kalan yaş grubu en sık 1- 6 yaş arası (%36,8) idi. Bunu 7-12 yaş arası (%34,9) takip ediyordu. Yapılan bir çalışmada da benzer şekilde en yüksek oran %44,2 ile 2-7 yaş aralığında bulunmuştur (16).

Çalışmamızda ölümle sonuçlanan olguların çoğunluğunun erkek olduğunu (4'erkek, 2'si kız), hepsinin 1-6 yaş aralığında ve trafik kazalarına (5'i araç içi trafik kazası, 1'i araç dışı trafik kazası) bağlı olduğunu saptadık. Çoklu travmalı olgularda en yaygın ölüm sebebi ağır kafa travmasıdır (17). Künt karın travmalı hastalarda kafa travması da varsa ölüm dört kat yüksektir. Eşlik eden kafa travması nedeniyle maskelenen karın içi yaralanması ölümlerin yarıdan fazlasının sebebidir (18). Yapılan bir çalışmada pediatrik travma sonucu ölümlerin 0-2 yaş arasında %5,60; 2-4 yaş aralığında %30,84; 4-15 yaş arasında

%63,56 olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ölümlerden %42,98'inin trafik kazası sonucu, %40,18'inin düşme sonucu, %16,84'ünün yanık nedeniyle olduğu rapor edilmiştir (19). En sık travma nedeninin araç içi trafik kazası olduğu düşünüldüğünde, özel otomobillerde çocukların ön koltukta oturmalarına izin verilmesi ve araçlarda yaşa uygun çocuk oto koltuğunun kullanılmaması, morbidite ve mortaliteyi artıran sebepler olmaktadır.

Ülkemizdeki diğer çalışmalarda bildirilen oranlarla uyumlu olarak en sık yaz aylarında çocuk künt travmaları izlendi ve bunu ilkbahar ayları takip etti (11,20). Bu aylarda en sık travma nedeni araç içi trafik kazası olarak tespit edildi. Bu sonuçların yaz aylarında aydınlık saatlerin artmasıyla ev dışında geçirilen zamanın artması, bisiklet/motosiklet gibi araçların daha sık kullanılması ve okulların tatil olması nedeniyle şehirler arası seyahatlerin artmasıyla trafiğin daha yoğun olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde travma mekanizmaları ile ilgili farklı veriler bulunmaktadır. Akdeniz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada travma nedenleri arasında ilk sırada yüksekten düşme (%58), ikinci sırada ise trafik kazaları (%42) belirtilmiştir (21). Buna benzer oranda Bostancı ve ark.'nın çalışmasında da yüksekten düşme yine ilk sırada bildirilirken, Sever ve ark. %32,5 ve Haider ve ark. %48,1 ile birinci sırada trafik kazalarını saptamışlardır (20,22-24). Bu farklılıklar bölgelere, ülkelere hatta aynı bölgede farklı yıllara göre bile değişebilmektedir (20). Çalışmamızda çocuklarda künt travma nedeni olarak trafik kazaları (%61) birinci sırayı, yüksekten düşmeler (%32) ise ikinci sırayı almaktadır. Özellikle literatürden farklı olarak araç içi trafik kazalarının yüksek olması ilimizin farklı bölgeleri birbirine bağlayan karayolu trafiğinin üzerinde olması ile ilişkili görünmektedir.

Bazı çalışmalarda, AST ve ALT değerleri 150 IU/L'nin üzerinde olan hastaların %43-61'inde karaciğer parankim hasarı saptanmış, ancak parankim hasarının derecesi gösterilememiştir (25,26). Aslan ve ark.'nın



travmaya bağlı karaciğer hasarı gelişen 52 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, 42 hastada (%81) AST ve ALT seviyeleri 150 IU/L'nin üzerinde, 10 hastada (%19) ise 150 IU/L'nin altında saptamıştır. Literatürde olduğu gibi, enzim düzeyleri ve yaralanmanın derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışlardır (25). Öte yandan, eğer enzim düzeyleri normale karaciğer parankim hasarının ekarte edilebileceğini bildiren yayınlar da vardır (25,26). Bizim çalışmamızda AST ve ALT değerleri birlikte 150 IU/L'nin üzerinde olan 12 hastanın 4'ünde (%33) karaciğerde parankim hasarı saptandı. Geri kalan hastaların 1'inde AST ve ALT değerleri 40-150 IU/L arasında, diğerinde ise 40'ın IU/L altındaydı. Hastaların AST veya ALT'si 150 IU/L'nin üzerinde olmasına rağmen karaciğerde parankim hasarı olmayan hastalar (%67) da mevcuttu. Bu sonuçlara göre yüksek AST, ALT ve amilaz sonuçlarını içeren laboratuvar tetkikleri ile etkilenen organ ve yaralanmanın ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sonuçlarımız AST ve ALT değerlerinin yüksekliği ile karaciğer hasarı arasında ilişki olmadığını göstermektedir. Ancak olgu sayımız az olduğu için kesin bir karara varabilmek için daha yüksek sayılı olguların değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Sola ve ark. karın içi yaralanma için bir tarama aracı olarak karaciğer enzimlerine ek olarak FAST kullanmışlar ve 400 hastanın retrospektif değerlendirmesinde FAST + AST veya ALT>100 IU/L sonuçlarının duyarlılığını %88 ve özgüllüğünü ise %98 olarak bildirmişlerdir (27). Bu çalışma çok düşük karın içi yaralanma riski olan hastaları tanımlamaya yardımcı olabilir, ancak klinik olarak rahat bir karına sahip bir hastada FAST muayenesinde serbest sıvı izlenen hastalar için geçerli olmadığını düşünüyoruz.

Künt karın travması olan hastalarda fizik muayene ve laboratuvar testleri, hasta hakkında genel bilgi vermekle birlikte, hastanın tedavisine cerrahi veya konservatif olarak karar verilmesinde yetersizdirler. Bu amaçla yaygın olarak USG ve BT kullanılmaktadır.

Özellikle radyasyon içermemesi, hasta-başı uygulamanın mümkün olması nedeniyle USG ilk tercih görüntüleme aracı olmuştur. USG acil şartlarda daha çok FAST şeklinde kullanılmaktadır. Buradaki asıl hedef intraperitoneal serbest sıvı varlığının tespitidir. Ancak künt abdominal travmaların en az üçte birinde serbest sıvı görülmez (28). Ayrıca tespit edilen sıvının karakteri açısından bir şey söylemek de mümkün değildir. Bu nedenle, özellikle kız çocuklarda bulunabilen fizyolojik sıvı nedeniyle gereksiz hastanede kalışlar, ileri tanı yöntemleri ve hatta laparotomiler yapılabilmektedir. Rathaus ve ark. tarafından pelvik serbest sıvılı pediatrik travma hastalarının sonuçları incelenmiş. Çalışmada 183 travmalı hastayı normal muayene, minimal pelvik serbest sıvı ve pelvis dışındaki sıvı şeklinde 3 gruba ayırmışlar. Sadece pelvik serbest sıvısı olan 57 (%31) hastanın 2'sinde (%3.5) solid organ yaralanması tespit edilirken, pelvis dışında serbest sıvısı olan 39 hastanın (%92.3) 36'sında ise karın içi yaralanma saptamışlardır. Ayrıca, normal muayeneye sahip grup ile izole pelvik sıvı arasında karın içi yaralanma oranında istatistiksel bir fark olmadığı bildirilmiştir. Yazarlar, minimal pelvik serbest sıvının düşük bir karın içi yaralanma oranına sahip olduğu, ancak pelvisin dışındaki herhangi bir serbest sıvının, karın organ hasarının güçlü bir göstergesi olduğu sonucuna varmışlardır (29).

Pediatrik travmanın değerlendirilmesinde bir diğer önemli husus, çocuklarda karın içi yaralanmaların çoğunun ameliyat dışı iyi sonuçlarla yönetildiği gerçeğidir (30). Bir BT taraması solid organ hasarını tanımlasa bile, hastanın vital bulguları, seri karın muayeneleri ve laboratuvar çalışmaları gözlemlenerek yönetilmesi muhtemeldir. Fenton ve ark.'nın çalışmasında travmalı hastalarda BT taramalarının çoğunun normal olduğu ve anormal BT bulguları olan hastaların ise çok az kısmında (%5) cerrahi müdahale gerektiği bildirilmiştir (31). Bu gerçeği göz önünde bulundurarak, VanSchuppen ve ark. BT taraması yapılmadan FAST muayenesinde serbest sıvı ile



hemodinamik açıdan stabil hastaların dahil edildiği bir protokol ile deneyimlerini yayınlamışlardır (32). Bu protokole göre çalışmaya dahil edilen 117 hastanın sadece 1'ine (<%1) cerrahi müdahale gerekmiştir. Tanıda gecikme ile ilişkili potansiyel komplikasyonlar bir endişe kaynağı olsa da önceliğin yakın gözlem olduğu yaklaşımlarla hastaların iyi sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (33). Bizim çalışmamızda da FAST incelemede serbest sıvı tespit edilen 6 hastaya abdominal BT yapıldı, sadece bir hastada karaciğer yaralanması saptandı. Bu hastanın takibinde de cerrahi bir müdahaleye gerek kalmadan taburcu edildi. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, çocuk abdominal travma hastalarında pozitif bir FAST'ın BT taraması gerektirdiği yönündeki bilgiyi yeniden düşünmemiz gerekebilir. Ayrıca bu çalışmada abdominal BT (43/304) yapılan hastaların %74,4'ünde (32/43) herhangi bir organ hasarına rastlanmadı. Geri kalan hastaların %14'ünde (6/43) karaciğer yaralanması, %7'sinde (3/43) dalak yaralanması, %4,5'inde (2/43) ise böbrek yaralanması izlendi. Ancak hastaların hiçbirinde takip sırasında hemodinami ve seri karın muayeneleri kötüleşmediği için cerrahi eksplorasyona gerek kalmadı. Bu sonuçlar ışığında BT taraması yapılmasına karar verilirken travmanın mekanizması yanı sıra hastanın vital bulguları, seri karın muayeneleri ve hemodinamik stabilitesinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ancak çocuk travmalı hastalarda abdominal BT kullanımı ve radyasyona maruziyeti azaltabilecek yeni protokollerin denendiği yeterli vaka sayılarına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çocuk yaş gruplarında künt travmaların oluş nedenleri bölgelere göre farklılıklar gösterebilmektedir. Trafik kazalarının çok görüldüğü bölgelerde travma merkezleri ileri görüntüleme ve çocuk yoğun bakım ünitelerini içerecek ve çoklu organ yaralanmalı olgulara müdahale edebilecek deneyimde multidisipliner ekiplere sahip şekilde oluşturulmalıdır. Künt karın travmalı hastaların seri karın muayeneleri

ile vital bulgularının ve hemodinamik stabilitesinin yakın takibi gereksiz tanısal girişimler ve eksplorasyonların azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte bu hastaların tanı, takip ve tedavisi için daha ileri travma protokollerine ihtiyaç vardır.

*Çıkar Çatışması:* Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

*Mali Destek:* Çalışma için herhangi bir maddi destek ve fon kullanılmamıştır.

*Etik Kurul Onamı:* Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu, 29.01.2020-2020.01.12.

## KAYNAKLAR

1. Holmes JF, Sokolove PE, Brant WE, Palchak MJ, Vance CW, Owings JT et al. Identification of children with intra-abdominal injuries after blunt trauma. *Ann Emerg Med.* 2002;39(5):500-9.
2. Cotton BA, Liao JG, Burd RS. The utility of clinical and laboratory data for predicting intraabdominal injury among children. *J Trauma.* 2005;58(6):1306-7.
3. Streck CJ Jr, Jewett BM, Wahlquist AH, Gutierrez PS, Russell WS. Evaluation for intra-abdominal injury in children after blunt torso trauma: can we reduce unnecessary abdominal computed tomography by utilizing a clinical prediction model? *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(2):371-6.
4. Sayan A, Arıkan A, Okay ST, Arpaz Y, Atacan Ö. Travma ile getirilen hastalarda saptanan ek patolojiler. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 2009;23(1):17-23.
5. Brook U, Boaz M. Children hospitalized for accidental injuries: Israeli experiences. *Patient Educ Couns.* 2003;51(2):177-82.

6. Drexel S, Azarow K, Jafri MA. Abdominal trauma evaluation for the pediatric surgeon. *Surg Clin North Am.* 2017;97(1):59-74.
7. Eastman AB, Lewis FR Jr, Champion HR, Mattox KL. Regional trauma system design: critical concepts. *Am J Surg.* 1987;154(1):79-87.
8. Tambay G, Satar S, Kozacı N, Açıklan A, Ay MO, Gülen M et al. Retrospective analysis of pediatric trauma cases admitted to the emergency medicine department. *The Journal of Academic Emergency Medicine.* 2013;12:8-12.
9. Bayrakçı B, Tekşam Ö. Çocuklarda travmaya genel yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2009;31:115-31.
10. Lee FA, Hervey AM, Gates C, Stringer B, Berg GM, Harrison PB. Assessing the relationship between BMI and resource utilization in a pediatric trauma population. *Hosp Pediatr.* 2015;5(7):371-6.
11. Öztan MO, Bolova G, Sayan A, Özdemir T, Anıl AB, Elmalı F et al. Comparison of Syrian and Turkish patients with trauma who hospitalized in the pediatric surgery department. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med.* 2019;6:30-4.
12. Sieben RL, Leavitt JD, French JH. Falls as childhood accidents: an increasing urban risk. *Pediatrics.* 1971;47:886-92.
13. Ceylan S, Acikel CH, Dundaroz R, Yasar M, Gulec M, Ozısışik T. Bir eğitim hastanesi acil servisine travma nedeniyle başvuran hastaların sıklığının ve travma özelliklerinin saptanması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2002;22:156-61.
14. Wang MY, Kim KA, Griffith PM, Summers S, McComb JG, Levy ML et al. Injuries from falls in the pediatric population: an analysis of 729 cases. *J Pediatr Surg.* 2001;36(10):1528-34.
15. Serinken M, Özen M. Characteristics of injuries due to traffic accidents in the pediatric age group. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery.* 2011;17(3):243-7.
16. Büyükyavuz Bİ, Yavuz S, Savaş Ç, Özgüner İF, Çubukçu SE. Travmalı çocuk hastalara çocuk cerrahisi kliniğinden bakış. *Adli Tıp Der.* 2006;20(3):12-7.
17. Marshall LF, Toole BM, Bowers SA. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 2: Patients who talk and deteriorate: implications for treatment. *J Neurosurg.* 1983;59(2):285-8.
18. Cooper A, Barlow B, DiScala C, String D. Mortality of truncal injury: the pediatric perspective. *J Pediatr Surg.* 1994;29(1):33-8.
19. Taş M, Guloğlu C, Orak M, Ustundağ M, Aldemir M. Pediatrik travmalı hastalarda mortaliteye etkili faktörler. *JAEM.* 2012;11:161-6.
20. Sever M, Saz EU, Koşargelir M. Bir üçüncü basamak hastane acil servisine başvuran adli nitelikli çocuk hastaların değerlendirilmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010;16(3):260-7.
21. Akdeniz S, Okur MH, Göya C. Künt karaciğer travmalı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları: 2006-2016 yıllarının retrospektif incelemesi. *Dicle Tıp Dergisi.* 2020;47(2):366-76.
22. Bostancı I, Sarioğlu A, Cinbiş M, Bedir E, Herek Ö, Akşit MA. An epidemiologic study of the child trauma, admitted to the children's emergency center. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 1998;4(4):261-4.
23. Ateşçelik M, Gürger M. Acil servise künt travma ile başvuran hastaların incelenmesi. *Fırat Tıp Derg.* 2013;18(2):103-8.
24. Haider AH, Crompton JG, Oyetunji T, Risucci D, DiRusso S, Basdag H et al. Mechanism of injury predicts case fatality and functional outcomes in pediatric trauma patients: the case for its use in trauma outcomes studies. *J Pediatr Surg.* 2011;46(8):1557-63.
25. Arslan S, Güzel M, Turan C, Doğanay S, Doğan AB, Aslan A. Management and treatment of liver

- injury in children. *Ulus Travma Acil Cerr Derg.* 2014;20(1):45-50.
26. Taylor GA, Sivit CJ. Posttraumatic peritoneal fluid: is it a reliable indicator of intraabdominal injury in children? *J Pediatr Surg.* 1995;30(12):1644-8.
27. Sola JE, Cheung MC, Yang R, Koslow S, Lanuti E, Seaver C et al. Pediatric FAST and elevated liver transaminases: an effective screening tool in blunt abdominal trauma. *J Surg Res.* 2009;157(1):103-7.
28. Benya EC, Lim-Dunham JE, Landrum O, Statter M. Abdominal sonography in examination of children with blunt abdominal trauma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(6):1613-6.
29. Rathaus V, Zissin R, Werner M, Erez I, Shapiro M, Grunebaum M et al. Minimal pelvic fluid in blunt abdominal trauma in children: the significance of this sonographic finding. *J Pediatr Surg.* 2001;36(9):1387-9
30. Gaines BA. Intra-abdominal solid organ injury in children: diagnosis and treatment. *J Trauma.* 2009;67(2 Suppl):135-9.
31. Fenton SJ, Hansen KW, Meyers RL, Vargo DJ, White KS, Firth SD et al. CT scan and the pediatric trauma patient-are we overdoing it? *J Pediatr Surg.* 2004;39(12):1877-81.
32. van Schuppen J, Olthof DC, Wilde JC, Beenen LF, van Rijn RR, Goslings JC. Diagnostic accuracy of a step-up imaging strategy in pediatric patients with blunt abdominal trauma. *Eur J Radiol.* 2014;83(1):206-11.
33. Christiano JG, Tummers M, Kennedy A. Clinical significance of isolated intraperitoneal fluid on computed tomography in pediatric blunt abdominal trauma. *J Pediatr Surg.* 2009;44(6):1242-8.

# OPERASYON PLANLANAN HASTALARDA ANESTEZİ İLE İLGİLİ FARKINDALIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ

*Assessment of Anesthesia Awareness in Patients Scheduled for Surgery*

Işın GENÇAY<sup>1,2</sup>, Gülçin AYDIN<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

## ÖZ

## ABSTRACT

**Amaç:** Gün geçtikçe toplumun anestezi doktorları ve anestezi uygulamaları ile ilgili bilinç düzeyi artmaktadır. Bu anket çalışmasının amacı ilimizde ameliyat olacak hastaların anestezi uygulamaları hakkındaki bilgi düzeylerini belirlemek, anestezi uzman hekimlerinin görevleri hakkındaki bakış açılarını ortaya çıkarmak ve hastaların anesteziye yönelik endişe ve korkularını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastanemizde yaşları 18-75 arasında değişen anestezi uygulanacak 200 hasta anket çalışmasına dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek gibi demografik verileri ile hastaların anestezi doktoru, anestezi uygulamaları ve önceki anestezi deneyimlerini sorgulayan 20 sorudan oluşan anket hastalara uygulandı.

**Bulgular:** Hastaların %47,5'si erkek, %52,5'i kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 40,57 idi. Hastaların, %29,0 ilkökul mezunu idi. Hastaların %77'si anestezi doktor olduğunu bilirken %90'ı anestezi uygulamasının anestezi doktoru tarafından yapıldığını bilmekteydi. Hastaların %53'ü anestezi uyanamamaktan korktuğu belirtti.

**Sonuç:** Hastaların eğitim düzeylerine rağmen anestezi hakkında bilgi sahibi olan hasta sayısı yüksek bulundu. Ancak uygulanan anestezi yöntemleri hakkında yeterli bilgi sahibi olmadıkları ve onam formlarının yeterince okunmadığı sonucuna varılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Anesteziyoloji, anestezi doktoru, bilgi, anket

**Objective:** Awareness about the anesthesiologist and anesthesia applications is increasing daily. In this survey study, our aim is to determine the knowledge of the patients in our city who will undergo surgery, to reveal their perspectives about the duties of the anesthesiologist and to investigate the anxiety and fears of these patients.

**Material and Methods:** Two-hundred patients, aged between 18-75, who would receive anesthesia in our hospital, were included in the study. A questionnaire consisting of 20 questions about the patients' knowledge about the anesthesiologist, anesthesia practices and previous anesthesia experiences, along with demographic data such as age, gender, educational status, occupation, was filled by the patients.

**Results:** 47.5% of the patients were male and 52.5% were female. The mean age of the patients was 40.57 and 29.0% were primary school graduates. While 77% of the patients knew that the anesthetist was a doctor, 90% knew that the anesthesia was performed by the anesthesiologist. When the patients' fears about anesthesia were questioned, 53% of them were found to be afraid of not being able to wake up from anesthesia.

**Conclusion:** Despite the education levels of the patients, the number of patients who had knowledge about anesthesia was found to be high. However, it can be concluded that they do not have sufficient information about different anesthesia methods and consent forms are not read properly.

**Keywords:** Anesthesiology, anesthesiologist, information, questionnaire



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** 05302074236

**Geliş Tarihi / Received:** 24.05.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0001-5279-9975, <sup>2</sup>0000-0001-9672-7666

**Dr. Işın GENÇAY**

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

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.08.2020

## GİRİŞ

Anestezi uzmanları sadece ameliyathanede değil yoğun bakım üniteleri, ağrı klinikleri, endoskopi ve radyoloji üniteleri, acil servis gibi hastanelerin pek çok biriminde görev almaktadır. Buna rağmen, hastalar anestezi uzmanlarının bu görevleri hakkında çok az bilgi sahibidirler (1,2). Yapılan çalışmalar hastaların anestezi doktoru ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadıklarını doğrulamaktadır (2,3). Bunun nedeni hastaların ameliyata hazırlık sürecinde hastanede çalışan pek çok kişi ile karşılaşmaları ve bu süreçteki karmaşık prosedürlerden dolayı anestezi doktoru ile yaptıkları görüşmeleri hatırlayamamaları olabilir. (3). Preoperatif dönemde hasta anestezi hekimi ile görüşerek uygulanacak anestezi yöntemi ile ilgili ayrıntılı bilgi almakta ve bu görüşme sayesinde hastanın anestezi ile ilgili anksiyetesinde azalma sağlanmaktadır (4). Cerrahi işlem geçirecek hastaların en temel kaygıları ameliyat sırasında uyanmak veya ameliyattan sonra uyanamamaktır. Bu kaygıların giderilmesinde hastanın kendine uygulanacak işlem hakkında ve bu işlemi uygulayan anestezi doktoru ile ilgili yeterli bilgi sahibi olması oldukça önemlidir (5,6). Bu anket çalışmasının amacı; ilimizde ameliyat olacak hastaların anestezi hakkındaki bilgi düzeylerini belirlemek, anestezi uzmanının görevleri hakkında bakış açılarını ortaya çıkarmak ve hastaların anesteziye yönelik endişe ve korkularını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yerel etik kurul onamı (*Kırıkkale Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Etik Kurulu, 03.04.2019-2019.03.19*) alındıktan sonra, cerrahi işlem için anestezi alacak hastalara anket uygulandı.

Bu anket; 18-75 yaş arası operasyon planlanan ve operasyon öncesi anestezi polikliniğinde yapılan preoperatif değerlendirme öncesinde 20 soruluk anketi doldurmayı kabul eden hastalar üzerinde yapıldı. Ankete 200 hasta katıldı. Ankette sorulan sorular; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek gibi demografik verilerle beraber, hastanın önceki operasyon öyküsü, önceki uygulanan anestezi şekli, hastanın Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) risk sınıflaması ve uygulanacak operasyon adı sorgulandı. Anestezi hakkında ve anestezi doktorunun görevleri hakkında hastaların bilgisini sorgulayan sorularla beraber hastaların anestezi yöntemi ve anestezi ile ilgili endişelerini içeren sorular da soruldu. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; okuma yazma bilmeyen, mental retarde olan, ankete katılmak istemeyen hastalar olarak belirlendi. Anket soruları Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS software (ver. 21) paket program kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile betimlendi.

## BULGULAR

Bu anket çalışmasına toplam 200 gönüllü hasta katıldı. Hastaların 95'i (%47,5) erkek, 105'i (%52,5) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 40,57 ±16,01 idi. Hastaların eğitim durumu: 58'i (%29,0) ilkokul, 28'i (%14,0), ortaokul, 79'u (%39,5) lise ve 35'i (%17,5) üniversite mezunu idi. Hastaların 116'sı (%58,0) daha öncesinde en az 1 kez ameliyat ve anestezi deneyimine sahip olup, operasyondaki anestezi türü 80'i (%40,0) genel anestezi, 27'si (%13,5) bölgesel anestezi, 9'u (%4,5) lokal anestezi idi. Hastaların preoperatif ASA değerleri 43'ü (%21,5) ASA 1; 125'i (%62,5) ASA 2; 30'u (%15,0) ASA 3; 2'si (%1,0) ASA 4 idi (Tablo 2).

**Tablo 1:** Preoperatif hastalara uygulanan anket soruları

Yaş: Cinsiyet: E / K Eğitim durumu: ilkokul /ortaokul / lise / üniversite Meslek: ev hanımı / öğrenci / çalışıyor / emekli  
Önceki operasyon öyküsü: var / yok. Önceki uygulanan anestezi şekli: Bölgesel (spinal-periferik sinir bloğu) / genel anestezi / lokal anestezi ASA riski: Operasyon adı:

1. Anestezist doktor mudur? A. Evet B. Hayır
2. Anestezi uygulamasını kim yapar? A. Anestezi doktoru B. Cerrah C. Teknisyen D. hemşire
3. Anestezi takibini kim yapar? A. Anestezi doktoru B. Cerrah C. Teknisyen
4. Anestezi ile ilgili korkularınız nelerdir? A. Uyanmama B. Ağrı hissetme C. Masada kalma-Ölme D. Yoğun bakıma çıkma E. Felç olma F. Anestezistimin bilgisinin az olması G. Kusmak H. Kişisel bilgilerimin açığa çıkması İ. Önceki ameliyatımdaki aynı sıkıntıları yaşamak
5. Anestezi doktoru farklı bir anestezi yöntemi yapmak isterse? A. Kabul ederim. B. Kabul etmem
6. Ameliyat sonrası ağrınızla kim ilgilenir? A. Cerrah B. Anestezi doktoru
7. Neden üniversite hastanesini tercih ettiniz? A. Cerrahım iyi B. Anestezi uzmanım daha bilgili
8. Anestezi doktoru nerelerde çalışır? A. Ameliyathane B. Yoğun bakım C. Endoskopi D. Ağrısız doğum E. Hepsi
9. En çok hangisinden korkuyorsunuz? A. Ameliyattan B. Anesteziden
10. Kaç tür anestezi biliyorsunuz? A. Genel anestezi B. Bölgesel anestezi C. Hepsi
11. Ameliyat için açlık gerekli midir? A. Evet B. Hayır
12. Anestezi öncesi hazırlık gerekli midir? A. Evet B. Hayır
13. Genel anestezi uygulaması nasıl yapılır? A. Damardan B. Ağızdan gaz ile
14. Belden uyuşturma tercih eder misiniz? A. Evet B. Hayır
15. Ameliyat sırasında bir sıkıntı olursa sizinle kim ilgilenir? A. Cerrah B. Anestezi doktoru
16. Daha önceden anestezi aldınız mı? A. Evet B. Hayır
17. Daha önceki anestezi şekliniz ne idi? A. Genel anestezi B. Bölgesel anestezi
18. Önceki ameliyatınızda bölgesel anesteziniz tuttu mu? A. Evet B. Hayır
19. Önceki ameliyatınızdan memnun kaldınız mı? A. Evet B. Hayır
20. Onam formunu okudunuz mu? A. Evet B. Hayır C. Gerek duymadım

“Anestezist doktor mudur?” sorusuna 155 (%77,5) hasta evet yanıtı verirken 45 (%22,5) hasta hayır yanıtını verdi. “Anestezi uygulamasını kim yapar?” sorusuna 180 hasta (%90,0) anestezi doktoru, 10 hasta (%5,0) cerrah, 8 hasta (%4,0) anestezi teknisyeni, 2 hasta (%1,0) hemşire yanıtını verdi (Şekil 1). “Anestezi takibini kim yapar?” sorusuna 174 hasta (%87,0) anestezi doktoru, 8 hasta (%4,0) cerrah, 18 hasta (%9) anestezi teknisyeni yanıtını verdi. “Anestezi ile ilgili

korkularınız nelerdir?” sorusuna en çok verilen yanıt 106 (%53,0) hastada uyanamama korkusu idi. Ayrıca 35 hasta (%17,5) ağrı hissetme, 20 hasta (%10) masada kalma-ölme, 9 hasta (%4,5) yoğun bakıma çıkma, 9 hasta (%4,5) felç olma, 9 hasta (%4,5) anestezistimin bilgisinin az olması, 5 hasta (%2,5) kusmak, 5 hasta (%2,5) kişisel bilgilerimin açığa çıkması, 2 hasta (%1,0) önceki ameliyatımdaki aynı sıkıntıları yaşamak olarak yanıtladı (Şekil 2). “Anestezi doktoru farklı bir



anestezi yöntemi yapmak isterse?" sorusunu 116 (%58,0) hasta kabul ederim, 84 hasta (%42,0) kabul etmem şeklinde yanıtladı. "Ameliyat sonrası ağrınızla kim ilgilenir?" sorusuna 130 (%65,0) hasta cerrah, 70 (%35) hasta anestezi doktoru yanıtını verdi (Şekil 3). "Neden üniversite hastanesini tercih ettiniz?" sorusuna 152 (%76,0) hasta cerrahım iyi, 48 (%24,0) hasta anestezi uzmanım daha bilgili yanıtını verdi.

**Tablo 2:** Hastaların sosyo-demografik özellikleri ve operasyon geçmişleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	95	47,5
	Kadın	105	52,5
Eğitim	İlkokul	58	29,0
	Ortaokul	28	14,0
	Lise	79	39,5
	Üniversite	35	17,5
İş	Çalışıyor	81	40,5
	Ev Hanımı	63	31,5
	Öğrenci	31	15,5
	Emekli	25	12,5
Önceki operasyon	Var	116	58,0
	Yok	84	42,0
Önceki operasyon anestezi	Genel	80	40,0
	Bölgesel	27	13,5
	Lokal	9	4,5
	Total	116	58,0
ASA*	ASA 1	43	21,5
	ASA 2	125	62,5
	ASA 3	30	15,0
	ASA 4	2	1,0
	Total	200	100,0

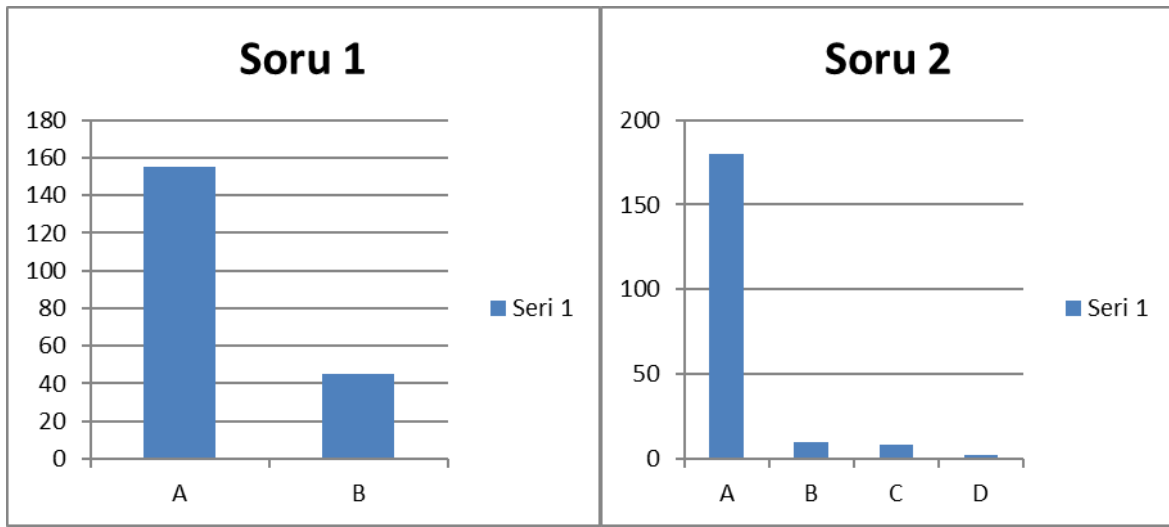
\*ASA: Amerikan Anesteziyoloji Derneği risk sınıflaması

"Anestezi doktoru mudur?" sorusuna 155 (%77,5) hasta evet yanıtı verirken 45 (%22,5) hasta hayır yanıtını verdi. "Anestezi uygulamasını kim yapar?" sorusuna 180 hasta (%90,0) anestezi doktoru, 10 hasta (%5,0) cerrah, 8 hasta (%4,0) anestezi teknisyeni, 2 hasta (%1,0) hemşire yanıtını verdi (Şekil 1). "Anestezi takibini kim yapar?" sorusuna 174 hasta (%87,0) anestezi doktoru, 8 hasta (%4,0) cerrah, 18 hasta (%9) anestezi teknisyeni yanıtını verdi. "Anestezi ile ilgili korkularınız nelerdir?" sorusuna en çok verilen yanıt 106 (%53,0) hastada uyanamama korkusu idi. Ayrıca 35 hasta (%17,5) ağrı hissetme, 20 hasta (%10) masada kalma-ölme, 9 hasta (%4,5) yoğun bakıma çıkma, 9 hasta (%4,5) felç olma, 9 hasta (%4,5) anestezi doktorunun bilgisinin az olması, 5 hasta (%2,5) kusmak, 5 hasta (%2,5) kişisel bilgilerimin açığa çıkması, 2 hasta (%1,0) önceki ameliyatımdaki aynı sıkıntıları yaşamak olarak yanıtladı (Şekil 2). "Anestezi doktoru farklı bir anestezi yöntemi yapmak isterse?" sorusunu 116 (%58,0) hasta kabul ederim, 84 hasta (%42,0) kabul etmem şeklinde yanıtladı. "Ameliyat sonrası ağrınızla kim ilgilenir?" sorusuna 130 (%65,0) hasta cerrah, 70 (%35) hasta anestezi doktoru yanıtını verdi (Şekil 3). "Neden üniversite hastanesini tercih ettiniz?" sorusuna 152 (%76,0) hasta cerrahım iyi, 48 (%24,0) hasta anestezi uzmanım daha bilgili yanıtını verdi.

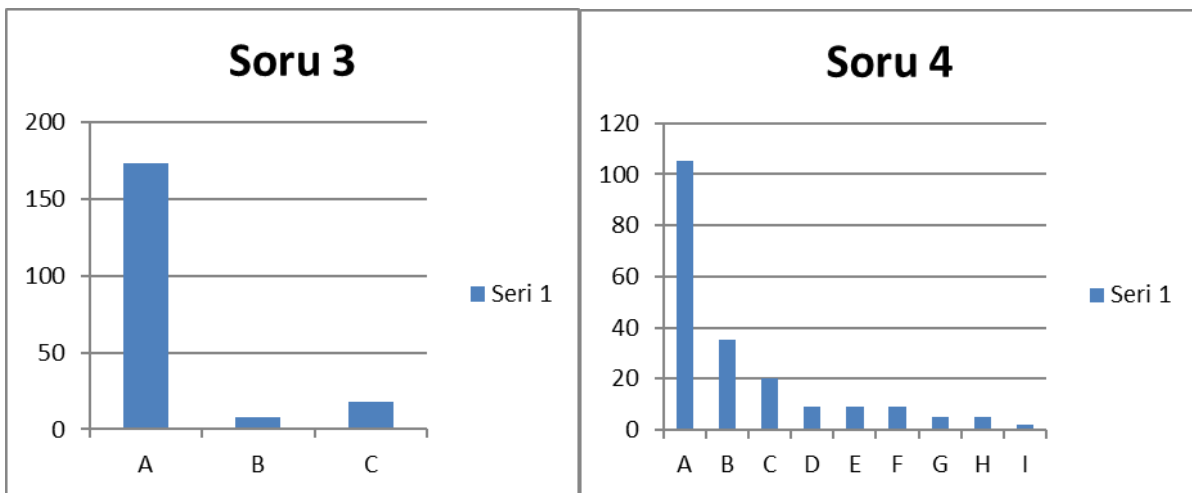
"Anestezi doktoru nerelerde çalışır?" sorusuna 141(%70,5) hasta ameliyathane, 14 (%7,0) hasta yoğun bakım, 2 (%1,0) hasta endoskopi, 1 (%0,5) hasta ağrısız doğum, 42 (%21,0) hasta yanıtını verdi (Şekil 3). "En çok hangisinden korkuyorsunuz?" sorusuna 153 (%76,5) hasta ameliyattan, 47 (%23,5) hasta anestezi yanıtını verdi. "Kaç tür anestezi biliyorsunuz?" sorusuna 186 (%93,0) genel anestezi, 12 (%6,0) hasta bölgesel anestezi, 1 (%0,5) hasta her ikisi yanıtını verdi. "Ameliyat için açlık gerekli midir?" sorusuna 186 (%93,0) hasta evet, 14 (%7) hasta hayır yanıtını verdi. "Anestezi öncesi hazırlık gerekli midir?" sorusuna 189 (%94,5) hasta evet, 11 (%5,5) hasta hayır yanıtını verdi (Şekil 4). "Genel anestezi uygulaması

nasıl yapılır?” sorusuna 140 (%70,0) hasta damardan verilen ilaçlarla, 60 (%30,0) hasta ağızdan verilen gaz yoluyla yanıtını verdi. “Belden uyuşturma tercih eder misiniz?” sorusuna 71 (%35,5) hasta evet, 129 (%64,5) hasta hayır yanıtını verdi. “Ameliyat sırasında bir sıkıntı olursa sizinle kim ilgilenir?” sorusuna 98 (%49,0) hasta cerrah, 102 (%51,0) hasta anestezi doktoru yanıtını verdi. “Daha önceden anestezi aldınız mı?” sorusuna 116 (%58,0) hasta evet, 84 (%42,0) hasta hayır yanıtını verdi. “Daha önceki anestezi

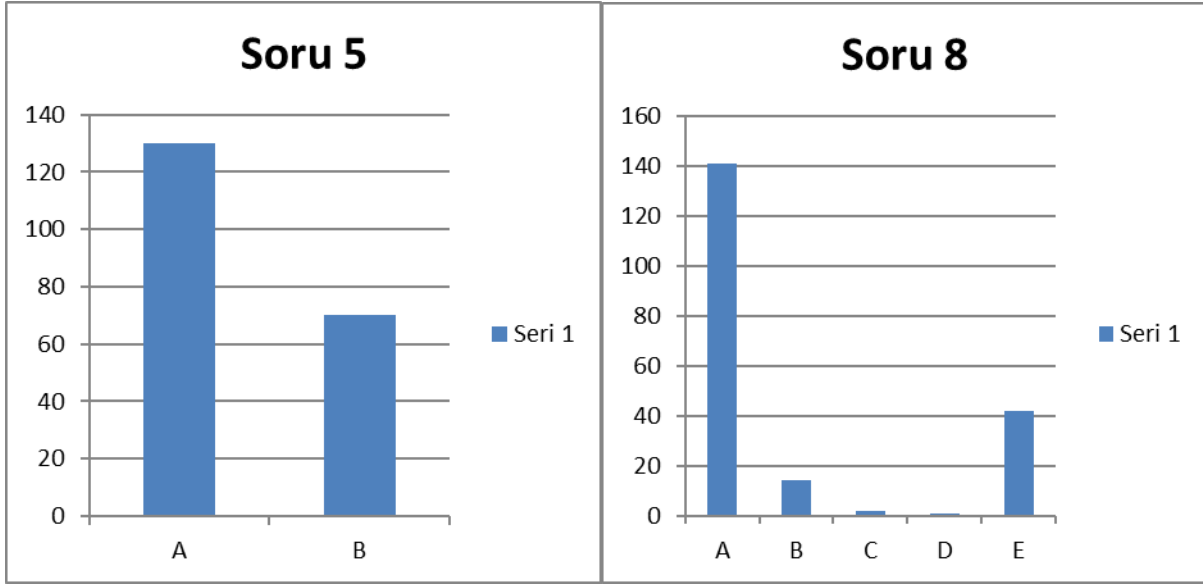
şekliniz ne idi?” sorusuna 87 hasta genel anestezi, 42 hasta bölgesel anestezi yanıtını verdi. “Önceki ameliyatınızda bölgesel anestezi tuttu mu?” sorusuna 93 hasta evet, 34 hasta hayır yanıtını verdi. “Önceki ameliyatınızdan memnun kaldınız mı?” sorusuna 110 hasta evet, 17 hasta hayır yanıtını verdi. “Onam formunu okudunuz mu?” sorusuna 107 (%53,5) hasta evet, 63 (%31,5) hasta hayır, 30 (%15,0) hasta gerek görmedim yanıtını verdi (Şekil 4).



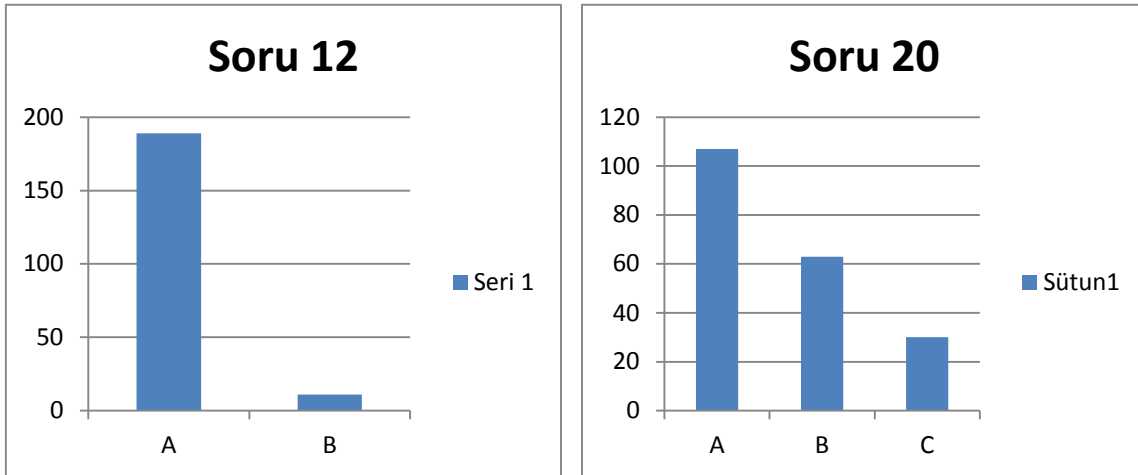
Şekil 1: Soru 1: Anestezist doktor mudur? A: Evet, B: Hayır, Soru 2: Anestezi uygulamasını kim yapar? A: Anestezi doktoru, B: Cerrah, C: Teknisyen, D: Hemşire,



Şekil 2: Soru 3: Anestezi takibini kim yapar? A: Anestezi doktoru, B: Cerrah, C: Teknisyen Soru 4: Anestezi ile ilgili korkularınız nelerdir? A: Uyanmama, B: Ağrı hissetme, C: Masada kalma-Ölme, D: Yoğun bakıma çıkma, E: Felç olma, F: Anestezistimin bilgisinin az olması, G: Kusmak, H: Kişisel bilgilerimin açığa çıkması, I: Önceki ameliyatımdaki aynı sıkıntıları yaşamak



Şekil 3: Soru 5: Ameliyat sonrası ağrınızla kim ilgilenir? A: Cerrah, B: Anestezi doktoru. Soru 8: Anestezi doktoru nerelerde çalışır? A: Ameliyathane, B: Yoğun bakım, C: Endoskopi, D: Ağrısız doğum, E: Hepsisi.



Şekil 4: Soru12: Anestezi öncesi hazırlık gerekli midir? A: Evet, B: Hayır, Soru 20: Onam formunu okudunuz mu? A: Evet, B: Hayır, C: Gerek duymadım.

## TARTIŞMA

Gün geçtikçe toplumun anestezi ile ilgili bilinç düzeyi artış göstermektedir. Hastalar ameliyatı uygulayacak doktor kadar anestezi doktoru hakkında da bilgi sahibi olmayı istemektedir. Ancak hem ülkemizde hem de dünyada yapılan çalışmalarda ameliyat olacak hastaların halen anestezi doktoru ve anestezi uygulamaları ile ilgili yeterince bilgi sahibi olmadıkları gösterilmiştir (7,8).

Çalışmamızda uygulanan anket soruları hastaların preoperatif değerlendirme esnasında hastalara yöneltildi. Ankette yöneltilen sorular hastaların anestezi doktoru hakkında olan bilgilerini, ameliyathanede yapılan işlemlerde anestezi doktorunun yerini, hastaların anestezi uygulamaları ile ilgili bilgilerini, anestezi doktoruna olan güvenlerini, anestezi ile ilgili korkularının neler olduğunu ve önceki anestezi deneyimlerini sorgulamayı amaçlamaktaydı. Verilen yanıtlar incelendiği zaman hastaların %77'si

anezistin doktor olduğunu bilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalara baktığımızda, Tohmo ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %90' anestezi doktor olduğunu bilmektedir. Ancak Hariharan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların %59'u anestezi doktor olduğunun bilincindeydi (9,10). Çalışmamızda hastaların %90' anestezi uygulamasının anestezi doktoru tarafından yapıldığını bilmektedir. Yoldaş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların %48'i anestezi uygulamasını anestezi doktoru tarafından yapılması gerektiğini bilmiştir (3).

Hastaların anestezi ile ilgili korkularının büyük bir kısmını anesteziyen tekrar uyanmamak oluşturmaktaydı ve bu sonuç literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur (11). Ancak hastaların ameliyattan mı anesteziyen mi korkuyorsunuz sorusuna verdiği cevap çoğunlukla ameliyattan korktukları yönünde olması bu verilen yanıt ile tezat oluşturmaktadır. Anestezi ile ilgili diğer korkulardan ise ağrı ikinci sıralamada ölüm korkusu ise üçüncü sıralamada yer almaktadır. Yapılan bir diğer çalışmada anesteziyen yeterli bilgi ve beceriye sahip olmaması hastaların en çok korktuğu konu olarak bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda oldukça az hastada bu korkunun olduğu görülmüştür. Anestezi doktorunun sadece ameliyathanede değil, yoğun bakım ve diğer çalışma alanlarında da görev yaptığını bilen hasta sayısı oldukça az bulunmuştur. Ayrıca hastaların çoğu ameliyattan sonra ağrının giderilmesinin anesteziyen sorumluluğu olduğunu bilmektedir ancak bir kısmı cerrahın sorumluluğu olduğu görüşündedir. Bu sorulara verilen yanıtlardan da anlaşılacağı üzere hastaların anestezi doktorunun çalışma alanlarına hakim olmadıkları sonucuna varılabilir.

Hastaların neredeyse tamamına yakını ameliyat öncesi aç kalınması gerektiğini ve anestezi öncesi hazırlık yapılması gerektiğini bilmektedir. Bu da bize ameliyata hazırlık aşaması ile ilgili hastaların bilinçli olduğu sonucuna varmamızı sağlayabilir. Anestezi

uygulamaları ile ilgili hastaların bilgisi olup olmadığını ölçen sorulardan biri olan "Genel anestezi uygulaması nasıl yapılır?" sorusuna hastaların %70 inin doğru yanıt vermesi dikkat çekicidir. Rejyonal anestezi yöntemini tercih eden hasta sayısının az olmasından dolayı hastaların rejyonal anestezi ile ilgili yeterli bilgi sahibi olmadığı sonucuna varılabilir. Çalışmaya katılan hastaların %58'i daha önceden anestezi almış ve bu hastaların sadece %42'si rejyonal anestezi almış olması hastaların rejyonal anestezi uygulamaları ile ilgili yeterince bilgi sahibi olmamasını açıklayabilir.

Hastaların sadece %53'ünün onam formunu okumuş olması, diğerlerinin okumaması veya gerek duymaması anestezi alan hastaların kendisine yapılacak işlemlerle ilgili yeterince bilgi almadığı ve yapılan işlemlerin taşıdığı riskler hakkında herhangi bir bilgi taşımadıkları anlamına gelmektedir. Preoperatif dönemde hastalara imzalatılan onam formlarının hastalar tarafından okunup anlaşılması için yeterli özen gösterilmeli ve hastalara yeterli zaman tanınmalıdır.

Anket çalışmamıza katılan hastaların büyük çoğunluğu ilköğretim mezunu olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda ilimizdeki hastaların anestezi doktoru ve anestezi uygulamaları ile ilgili bilgili oldukları dikkat çekmektedir. Hastaların bu bilgiye daha önce yaşadıkları ameliyat tecrübesiyle sahip oldukları düşünülebilir. Ancak vurgulanması gereken en önemli konulardan biri, hastaların onam kâğıtlarını yeterince okumamaları ve aslında kendilerine uygulanacak işlemlerin risklerinden yeterince haberdar olmamalarıdır. Sonuç olarak, preoperatif değerlendirmede anestezi doktorlarının hastalara kendilerini yeterince iyi tanıtmaları, yapılacak işlemler hakkında bilgi vermeleri ve hastaların onam kâğıtlarını okumalarını sağlamaları çok önemlidir.

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar bu çalışma ile ilgili olarak hiçbir çıkar çatışma ve çakışması olmadığını beyan etmektedir.

**Etik Kurul Onamı:** Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu, 03.04.2019-2019.03.19.

## KAYNAKLAR

1. Ribeiro CS, Mourão JI. Anesthesiologist: the patient's perception. *Braz J Anesthesiol.* 2015;65(6):497-503.
2. Mavridou P, Dimitriou V, Papadopoulou M, Manataki A, Arnaoutoglou E, Papadopoulos G. Effect of previous anesthesia experience on patients' knowledge and desire for information about anesthesia and the anesthesiologist: a 500 patients' survey from Greece. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2012;63(2):63-68.
3. Yoldaş TK, Yoldaş M, Karagöz S, Güven AÇ, Çelik Y, Kızılkaya M ve ark. Preanesteziik değerlendirmede hastaların anestezi uygulamalarına ilişkin bilgi, deneyim ve kaygıları ile ilgili anket çalışması. *Ege Journal of Medicine.* 2016;55(3):109-16
4. Jindal P, Khurana G, Bharadwaj A, Mallik S, Oberoi D. Current understanding of the literate versus illiterate patient's knowledge about anesthesiologists: A comparative study. *Anesth Essays Res.* 2013;7(1):58-64. Doi:10.4103/0259-1162.113994.
5. Kindler CH, Harms C, Amsler F, Ihde-Scholl T, Scheidegger D. The visual analog scale allows measurement of preoperative anxiety and detection of patients anesthetic concerns. *Anesth Analg.* 2000;90(3):706-12.
6. Mathey PW, Finegan BA, Finuca BT. The public's fear about and perceptions of regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(2):96-101.
7. Şekerci S, Akpek E, Göktuğ A, Çetinsoy BC, Karabıyık L, Erdemli Ö ve ark. Hasta ve yakınları ile toplumun farklı kesimlerinin anestezi ve uygulamaları konusundaki bilgi ve davranışları. *Anestezi Dergisi.* 2001;9(1):48-51.
8. Irita K, Takahashi S. Lack of communication between anesthesiologists and surgeons: Comparison of questionnaire survey among anesthesiologists with that among surgeons concerning pre-anesthetic evaluation of surgical patients. *Masui.* 2000;49(1):7-17
9. Tohmo H, Pälve H, Illman H. The work, duties and prestige of Finnish anesthesiologists: Patients' view. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(6):664-6.
10. Hariharan S, Merritt-Charles L, Chen D. Patient perception of the role of anesthesiologists: A perspective from the Caribbean. *J Clin Anesth.* 2006;18(7):504-9.
11. Keleş GT, Toprak V, Kefi A, Tok D. Postoperatif dönemde hastaların anestezi konusundaki endişeleri nelerdir? *Türk Anest Rean Der Dergisi.* 2005;33(4):307-12
12. Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *Anesthesia and Analgesia.* 1991;73(2):190-8..

## CD44 EXPRESSION IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA: CORRELATION WITH GLEASON GRADES

*Prostat Adenokarsinomunda CD44 Ekspresyonu: Gleason Derecesi ile Korelasyon*

Mahi BALCI<sup>1</sup>, Gülhan ÖZDEMİR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Pathology, Kırıkkale University School of Medicine, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Erzincan Binali Yıldırım University, Mengücek Gazi RT Hosp., Dept. of Pathology, ERZİNCAN, TÜRKİYE

### ABSTRACT

### ÖZ

**Objective:** CD44, a cell-surface adhesion protein, is a marker of stem cells and is involved in the structural maintenance of prostate gland basal cells. It plays an important role in prostate carcinogenesis; however, research results till date have been inconsistent. The current study was conducted to evaluate the expression level of CD44 among carcinomas with different Gleason growth patterns and hyperplastic glands.

**Material and Methods:** Eighty archival tissue samples from patients with either prostate carcinoma of differing Gleason patterns or benign prostate hyperplasia from the pathology archives of the Kırıkkale University, Faculty of Medicine, from 2011 to 2018 were included. Immunoreaction to CD44 antibodies was evaluated by calculating positively stained cell percentage and staining intensity. Mean values and significance were determined using the Kruskal-Wallis test.  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** CD44 staining was more diffuse and intense in most of benign hyperplastic tissues compared to carcinoma cases ( $p$  values ranged from  $< 0.01$  to  $0.005$ ). Expression level gradually decreased with increasing severity of histologic pattern. Pattern 3 tumor showed higher percentage of positively stained cells than pattern 4 ( $p < 0.01$ ). There was no positivity with CD44 in grade 5 tumours. Also, in pattern 4 only few cells reacted with CD44. There was no statistically significant difference in the staining score between pattern 4 and 5 ( $p = 0.278$ ).

**Conclusion:** We conclude that once cancerous properties have been established, cells tend to lose the ability of CD44 expression. CD 44 expression in low grade carcinomas suggest that CD 44 maintains the tumor in a differentiated, gland forming state so it may not act as a cancer stem cell marker in prostate carcinogenesis.

**Keywords:** Prostate carcinogenesis, stem cells, prostatic hyperplasia, keratins

**Amaç:** Bir yüzey adezyon proteini olan CD44, kök hücre belirteci olup prostat glandlarının bazal hücrelerinin yapısal bütünlüğünü korumada görev alır. Prostat karsinogenezisinde de önemli bir rolü olduğu düşünülse de şu ana dek yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar belirsizdir. Bu çalışma, farklı Gleason büyüme patternlerine sahip tümörlerde ve hiperplastik glandlarda CD44 ekspresyonunu değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi patoloji arşivine ait, 2011 ile 2018 yılları arasında tanı almış, farklı Gleason derecelerine sahip prostat karsinomlu ve benign prostat hiperplazili 80 olgu, çalışmaya dahil edilmiştir. CD44 ile olan immünreaksiyon, pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi ile boyanma yoğunluğunun çarpımı olarak değerlendirilmiştir. Ortalama değerler ve anlamlılık Kruskal-Wallis testi kullanılarak belirlenmiş;  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Benign hiperplazi olgularında CD44 boyanması, karsinom olgularına göre daha diffüz ve yoğun idi ( $p$  değerleri  $< 0.01-0.005$ ). Ekspresyon seviyesi, histolojik derece arttıkça kademeli olarak düşüş gösterdi. Pattern 3 tümörler, pattern 4 tümörlerden daha yüksek oranda pozitif hücre sayısına sahipti ( $p < 0.01$ ). Pattern 5 tümörlerde CD44 ile boyanma olmadı. Pattern 4 tümörlerde ise az sayıda hücrede pozitiflik görüldü. Pattern 4 ve 5 arasında, CD44 boyanması bakımından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p = 0.278$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, bir kez kanseröz özellikler kazanıldıktan sonra hücrelerin CD44 ekspresyonu kabiliyetini yitirme eğiliminde olduğu sonucuna vardık. Düşük dereceli kanserlerdeki CD44 ekspresyonunun, tümör dokusunu diferansiye ve gland oluşturabilen durumda kalmasını sağladığını, bu nedenle CD44'ün prostat karsinogenezisinde bir tümör kök hücre marker'ı gibi davranmayabileceğini düşündük.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat karsinogenezi, kök hücreler, prostatik hiperplazi, keratinler



Correspondence / Yazışma Adresi:

Department of Medical Pathology, Kırıkkale University School of Medicine, KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone / Tel: +90 (507) 839770

Received / Geliş Tarihi: 18.03.2020

ORCID NO: <sup>1</sup>0000-0001-5836-2344, <sup>2</sup>0000-0001-6564-0736

Dr. Mahi BALCI

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

Accepted / Kabul Tarihi: 25.08.2020



## INTRODUCTION

Prostate adenocarcinoma (PCa) is the second most common cause of cancer and cancer-related deaths among men worldwide (1). Despite early detection in the localized stages by screening for prostate-specific antigen in the serum, some patients (approximately 20–30%) progress to an androgen receptor (AR)-independent or castration-resistant phenotype (2).

One of the mainstays for predicting the malignant potential of PCa is Gleason grading, which is based on the architectural patterns observed in hematoxylin and eosin sections. These models differ according to the degree of glandular lumen formation, which can range from individual and different glands to cribriform growths and solid forms.

There is likely a biological continuum from a polarized glandular state to a solid state, and alterations in the adhesion properties of neoplastic cells play a pivotal role in this multi-step transition. Among these adhesion molecules, CD44, a transmembrane glycoprotein that serves as the main receptor of glycosaminoglycan hyaluronan, has been demonstrated to modulate migration/invasion during cancer progression (3).

CD44, has also been considered to be a putative cancer stem cell marker in various tumors including PCa. Several studies have suggested that the mortality and heterogeneity of PCa are related to the expansion of cancer stem cells (CSC). CSC are rare, immortal cells within a tumor that can self-renew by dividing and can give rise to many cell types that constitute the tumor. CD44 in the benign prostate tumor is a marker of basal cells, the stem cell compartment of the epithelium (4,5).

In this study, we sought to investigate CD44 expression to evaluate its association with Gleason patterns and to assess the role of CD44 as a cancer stem cell marker in prostate carcinogenesis.

## MATERIALS AND METHODS

Formalin-fixed and paraffin-embedded tissues from 60 patients with definitive pathological diagnoses of PCas of Gleason pattern 3 (n=20), 4 (n=20), and 5 (n=20) and from 20 patients with benign prostate hyperplasia were retrieved from the pathology archives of the Kırıkkale University, Faculty of Medicine, from 2011 to 2018. Each individual in this study provided written informed consent prior to the surgery for pathological examination and further investigation. This study was approved by the local ethics committee (*Kırıkkale University Non-Interventional Research Ethics Committee, 24.07.2019-2019/11*).

Immunoreactivity with antibodies against CD44 (predilute, clone SP37, Ventana, Roche) was measured using a semi-quantitative scoring method based on both the proportion of positively stained tumor cells and their staining intensity. Two pathologists who were blinded to the pathologic data of the patients at the time of the analysis evaluated the staining. If the observers reported different results, they reviewed the slides using a microscope until a consensus was reached. Staining was evaluated for each tissue sample by calculating the total immunoreactive score (IRS) as the product of the proportion score and intensity scores according to previously reported criteria (6). Briefly, this proportion score reflected the estimated fraction of positively stained tumor cells (0%, none; 1, 1%–10%; 2, 11%–50%; 3, 51%–80%; and 4, 81%–100%). The intensity score represented the estimated staining intensity (0, no staining; 1, weak; 2, moderate; and 3, strong). Thus, total IRS ranged from 0 to 12.

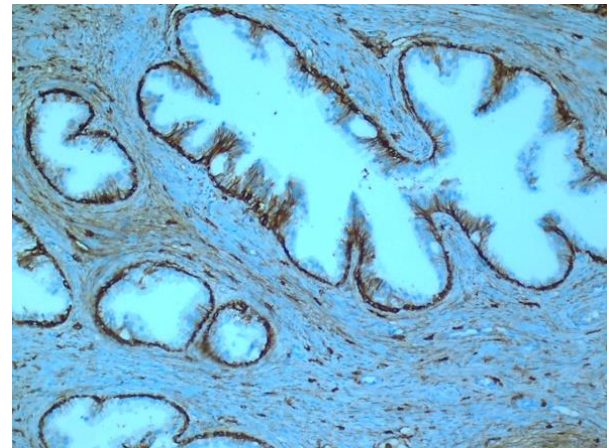
All statistical analyses were performed using the SPSS 15.0® statistical software (SPSS Chicago, IL, USA). The Kruskal–Wallis test followed by Conover–Inman correction test was used for individual statistical comparisons.

## RESULTS

This study evaluated the expression levels of CD44 among 60 patients with PC and 20 cases of benign prostate hyperplasia. The carcinoma cases were divided into three categories that consisted of 20 patients in each group according to their Gleason growth patterns (patterns 3–5). The mean age of our patients was 65 years (range 49-89).

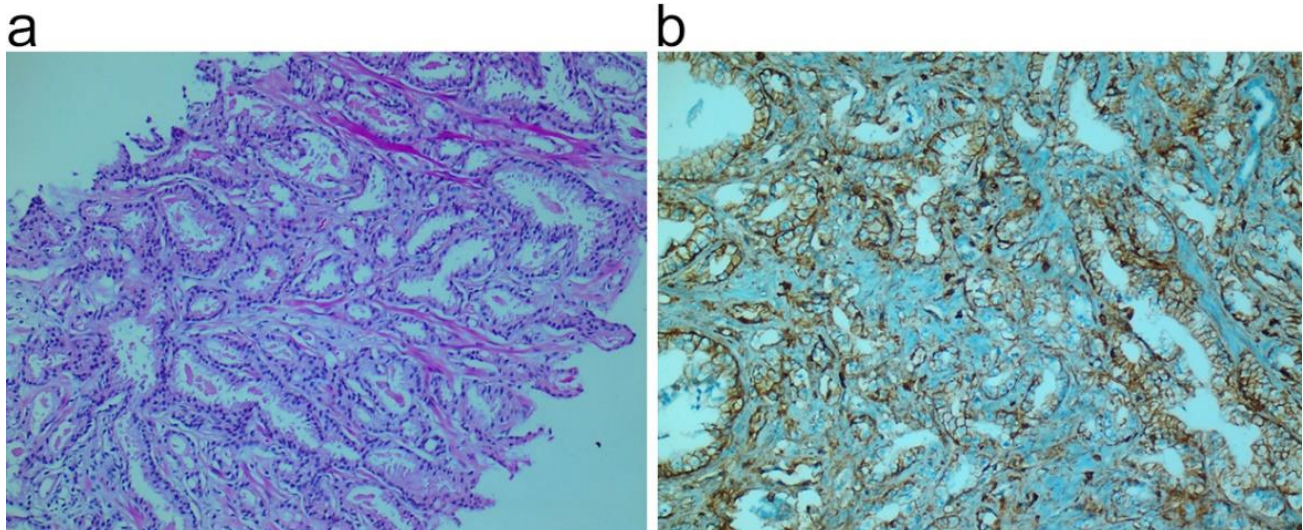
CD44 staining was more diffuse and intense in most benign hyperplastic tissues than in carcinoma tissues. Figure 1 shows a representative slide of diffuse and intense staining with anti-CD44 antibody in a specimen of benign hyperplasia. Staining was predominantly observed at the basolateral locations in basal cells. The percentage of cases exhibiting an overall strong positivity was the highest in this group.

Expression level gradually decreased with increasing histological pattern. Pattern 3 tumors exhibited higher percentages of positively stained cells than pattern 4 tumors; there was no CD44 staining in pattern 5 tumors. In pattern 4 tumors, only few cells were stained with CD44.



**Figure 1:** Immunostaining with CD44 is evident as a continuous layer in the basal compartment of the hyperplastic glands (Magnification: ×100).

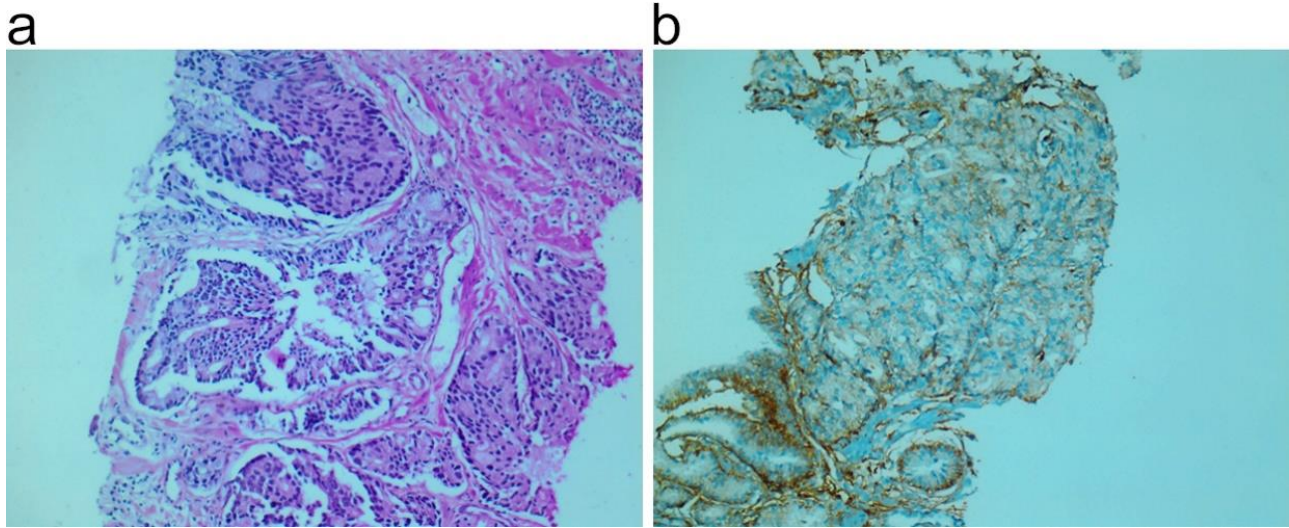
There was heterogeneity in CD44 expression in specimens of Gleason pattern 3 tumors and reduced expression was noted in specimens of invasive glands (Figure 2). Most pattern 4 tumors did not exhibit reactivity to CD44, although weak staining was observed in some fused glands and cribriform structures (Figure 3). None of the pattern 5 tumors, which comprised solid nests or islands, expressed CD44 (Figure 4).



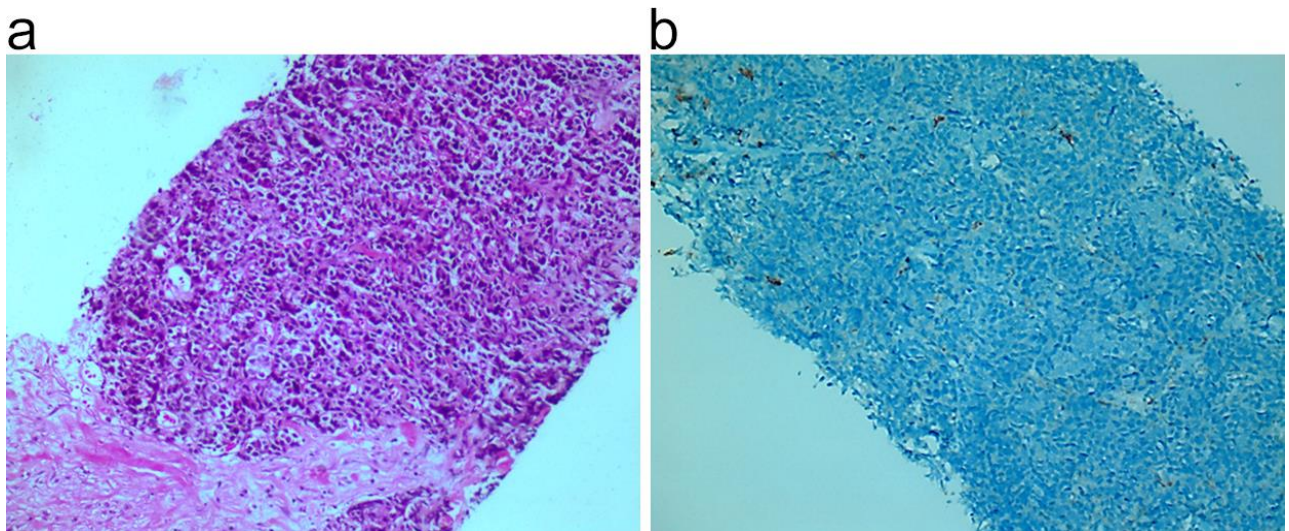
**Figure 2: a.** A grade 3 tumor consists of variably sized neoplastic glands with flocculated secretions within the lumen (HE staining, magnification: ×100).

**b:** Moderate and weak basolateral CD44 staining in grade 3 tumors (Magnification: ×100).





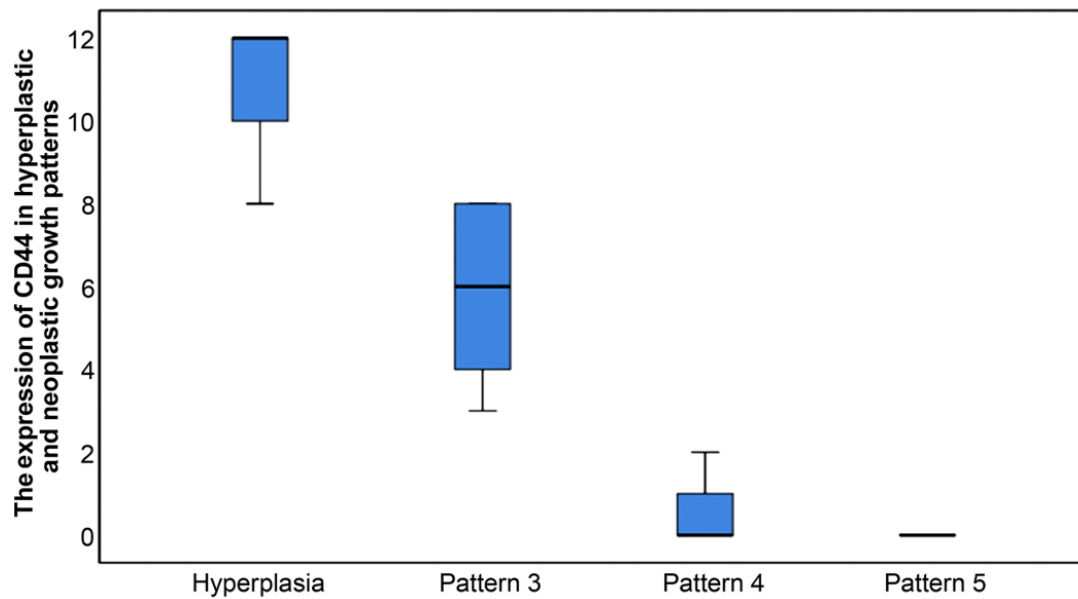
**Figure 3: a.** A grade 4 tumor with cribriform structures and fused glands (HE staining, magnification:  $\times 100$ ).  
**b:** Mostly weak CD44 staining is observed in grade 4 tumors (Magnification:  $\times 100$ )



**Figure 4: a.** A grade 5 tumor exhibiting diffuse growth with nesting or islands (HE staining, magnification:  $\times 100$ ).  
**b:** No CD44 staining is observed in grade 5 tumors (Magnification:  $\times 100$ ).

IRS scores were significantly lower for pattern 3, 4, and 5 tumors ( $p=0.005$ ,  $p<0.001$ , and  $p<0.001$ , respectively) than those for benign hyperplasia. In addition, pattern 4 and 5 tumors had lower staining scores than pattern 3 tumors ( $p<0.001$  and  $p<0.001$ ,

respectively). There was no statistically significant difference in the staining score of pattern 4 and 5 tumors ( $p=0.278$ ; Figure 5 and Table 1).



**Figure 5:** Box plots of immunohistochemical staining scores for CD44 staining in different specimen categories. Horizontal lines inside the boxes represent the median value; box limits indicate the 25th and 75th percentiles; and whiskers extend 1.5 times the interquartile range from the 25th and 75th percentiles.

**Table 1:** Multiple comparisons of CD44 immunohistochemical staining scores between groups

	Staining score
Hyperplasia (n=20)	12 (9-12)
Pattern 3 (n=20)	6 (4-8)
p-value	0.005
Hyperplasia (n=20)	12 (9-12)
Pattern 4 (n=20)	0 (0-1)
p-value	<0.001
Hyperplasia (n=20)	12 (9-12)
Pattern 5 (n=20)	0 (0-0)
p-value	<0.001
Pattern 3 (n=20)	6 (4-8)
Pattern 4 (n=20)	0 (0-1)
p-value	<0.001
Pattern 3 (n=20)	6 (4-8)
Pattern 5 (n=20)	0 (0-0)
p-value	<0.001
Pattern 4 (n=20)	0 (0-1)
Pattern 5 (n=20)	0 (0-0)
p-value	0.278

## DISCUSSION

Approximately 150 years ago, the concept that cancer arises from a rare population of cells with stem cell properties was proposed. According to this hypothesis, tumor growth is driven by a rare population of select cells, designated as CSCs (7). Many of the markers, including CD44, used to define CSC are being studied to appropriately identify this sub-population in hematological and solid tumors. Several studies have demonstrated that CD44 overexpression is associated with poor prognosis in colorectal, lung, breast, ovarian, and gastric cancers (8). However, there have been limited studies till date that correlate Gleason grade and CD44 expression. We observed that CD44 expression was significantly reduced in higher histological grade tumors, whereas the expression was intense in the basal compartments of benign glands and pattern 3 tumors.

In this study, we focused on the histopathological growth patterns that principally determine tumor aggressiveness. Although prostate cancer is itself diagnosed by the loss of basal cell markers, grade 3

glands still contain a CD44 (+) stem-like cell sub-population that may drive cellular differentiation and the acquisition of a luminal phenotype, which may be expected in benign glands. These self-renewing cells may be residual or transformed stem cells, and we believe that their quantity is sufficient to establish an acinar structure in low-grade tumors.

In contrast to rapidly dividing epithelial tissues, such as in the epidermis and gut, there is little information available regarding stem cells of the prostate. It has been proposed that basally located androgen-independent progenitor cells give rise to basal or luminal cells by altering their keratin expression profiles (9,10). These cells lose simple keratin 5, 8, 18, and 19 expressions, resulting in only keratins 5 and 14 being expressed. If luminal cells develop, they lose basal cell keratins 5 and 14 and other basal cell markers such as p63. Based on its lack of keratin expression, we can assume that PCa does not undergo this hypothetical complex differentiation pathway. In low-grade tumors, in the presence of CD44 (+) cells, the process directs toward to more rapidly dividing amplifying population and ends with luminal cells. Normally, these cells divide asymmetrically, generating one stem cell and one cell committed to differentiation. However, in glands involved in the progression of PCa, the path that generates stem cell might be suppressed and all CD44 (+) cells enter a transit stage in which cells have proliferative and maturation capacity. No healthy basal cell is formed in this sudden transitioning stage. However, the exact location of basal cells in this scheme whether they represent the suppressed pathway or bypassed differentiated progenitor remains to be determined because these cells have dual cell properties, with stem cell associated genes such as CD44, CD133, bcl-2, telomerase, and p63 and properties of differentiated cells such as keratin profiles (11). As mentioned earlier, in low-grade tumors, these CD44 (+) cells are probably host stem cells that already

existed and their numbers gradually decreased with the increase in tumor grade.

The other function attributed to CD44 is the interaction with various stromal ligands including glycosaminoglycan hyaluronan, collagens, and matrix metalloproteinases. Loss of CD44 causes easy detachment of cells from the basement membrane and allows malignant cells to escape from their site of origin by degrading the extracellular matrix and acquiring a more motile and invasive phenotype. Draffin and Lokeshwar et al determined that prostate cancer cells that express CD44 constitute an aggressive sub-population with an increased potential to metastasize to bones. It has been suggested to relate to elevated hyaluronic acid levels in prostate cancer. (12,13,14). Shang et al claimed that CD44 (+) stem-like cells are the initiators of an epithelial–mesenchymal transition, which is regulated by the TGFbeta1–CD44 signaling pathway that forces cell to adhere to bone marrow endothelial cells, thereby facilitating metastasis (14). However, *in vitro* experiments have shown that the loss of CD44 expression in human prostate carcinoma cell lines is correlated with the methylation of the CD44 promoter region, which is also detected in metastatic lymph nodes (15). We believe that CD44 surface expression depends on the amount of available ligands. As malignant clones proliferate in a limited microenvironment such as the prostate gland, the formation of cribriform structures is inevitable. Moreover, there is no necessity for stromal interaction via CD44 glycoprotein. This theory can be applied to metastatic tumor cells in stroma-poor lymph nodes and also high-grade solid tumor islands. Peritumoral desmoplastic reaction in PCa sometimes reflects as a periacinar retraction; however, it is not significant as in gastrointestinal adenocarcinomas. Thus, tumor-promoted poorly vascularized fibrosis that may not be the fundamental defense mechanism against PCa can alter CD44 interaction.

Based on our findings, we conclude that once cancerous properties have been established, cells tend to lose the ability of CD44 expression. Loss of CD44 expression is a hallmark of prostate carcinogenesis, but the nature of cells exhibiting CD44 positivity in low-grade tumors remains uncertain, maintain the tumor in a differentiated, gland forming state. We also suggest that CD44 silencing in tumors may be an adaptation to the degradation of the basement membrane and the disruption of stromal–epithelial communication.

*Disclosure:* All authors have no potential conflicts of interest.

*Ethics Committe Approval:* (Kırıkkale University Non-Interventional Research Ethics Committee, 24.07.2019-2019/11.

## REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Crona DJ, Whang Y. Androgen receptor-dependent and -independent mechanisms involved in prostate cancer therapy resistance. *Cancers (Basel).* 2017;9(6):67.
3. Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):64.
4. Harris KS, Kerr BA. Prostate cancer stem cell markers drive progression, therapeutic resistance, and bone metastasis. *Stem Cells Int.* 2017;(2):1-9.
5. Kalantari E, Asgari M, Nikpanah S, Salarieh N, Asadi Lari MH, Madjd Z. Co-Expression of putative cancer stem cell markers CD44 and CD133 in prostate carcinomas. *Pathol Oncol Res.* 2017;23(4):793-802.
6. Mizukami T, Kamachi H, Mitsuhashi T, Tsuruga Y, Hatanaka Y, Kamiyama T et al. Immunohistochemical analysis of cancer stem cell markers in pancreatic adenocarcinoma patients after neoadjuvant chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:687.
7. Rich JN. Cancer stem cells: understanding tumor hierarchy and heterogeneity. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(Suppl 1):S2-S7.
8. Zhao W, Li Y, Zhang X. Stemness-Related Markers in Cancer. *Cancer Transl Med.* 2017;3(3):87-95.
9. Wang Y, Hayward S, Cao M, Thayer K, Cunha G. Cell differentiation lineage in the prostate. *Differentiation* 2001;68(4):270-9.
10. Trompeter M, Smedts F, van der Wijk J, Schoots C, de Jong HJ, Hopman A et al. Keratin profiling in the developing human prostate. A different approach to understanding epithelial lineage. *Anticancer Res* 2008;28(1A):237-43.
11. Kwon O, Xin L. Prostate epithelial stem and progenitor cells. *Am J Clin Exp Urol.* 2014;2(3):209-18.
12. Draffin JE, McFarlane S, Hill A, Johnston PG, Waugh DJ. CD44 potentiates the adherence of metastatic prostate and breast cancer cells to bone marrow endothelial cells. *Cancer Res* 2004;64(16):5702-11.
13. Lokeshwar BL, Lokeshwar VB, Block NL. Expression of CD44 in prostate cancer cells: association with cell proliferation and invasive potential. *Anticancer Res* 1995;15(4):1191-8.
14. Shang Z, Cai Q, Zhang M, Zhu S, Ma Y, Sun L et al. Switch from CD44<sup>+</sup> cell to EMT cell drives the metastasis of prostate cancer. *Oncotarget* 2015;6(2):1202-16.
15. Verkaik NS, van Steenbrugge GJ, van Weerden WM, Bussemakers MJ, van der Kwast TH. Silencing of CD44 expression in prostate cancer by hypermethylation of the CD44 promoter region. *Lab Invest* 2000;80(8):1291-8.



## POSTOPERATİF PELVİK LENFOSELLERİN GÖRÜNTÜLEME EŞLİĞİNDE PERKÜTAN TEDAVİSİ

### *Imaging-Guided Percutaneous Treatment of Postoperative Pelvic Lymphoceles*

Erdem BİRĞİ<sup>1</sup>, Zeycan Kübra AVŞAROĞLU<sup>2</sup>, Hasanali DURMAZ<sup>3</sup>, Onur ERGUN<sup>4</sup>,  
Baki HEKİMOĞLU<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4,5</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZ

ABSTRACT

**Amaç:** Bu çalışmada, kliniğimize pelvik lenfösel ön tanısıyla gelen ve görüntüleme yöntemleri eşliğinde perkütan girişimsel olarak tedavi ettiğimiz vakalarda edindiğimiz deneyimi ve yaklaşımımızı sunmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya 2012-2018 yılları arasında hastanemiz Girişimsel Radyoloji ünitesine batında lenfösel ön tanısıyla konsülte edilen ve perkütan yolla işlem yapılan 56 vaka dahil edilmiş olup veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir. Hacmi 100 cc altında olanlar ile gelen içeriği hemorajik olan lenfösellere basit aspirasyon ile boşaltma veya sadece örnekleme işlemi uygulanmış olup 100 cc üzerinde olan vakalara ise skleroterapili veya skleroterapisiz perkütan kateter drenajı işlemi gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 53.2 (aralık: 20-82, SD: 13.7) idi. Lenfösel hacmi ortalama 430.2 cc (aralık: 8-4500 cc, SD: 720.8) olarak ölçüldü. En sık görülen etiyolojik faktör %91 hastada (n=51) jinekolojik malignite operasyonu idi. Lenfösel hacmi >100 cc olan 45 hastaya perkütan drenaj kateteri takılmış olup bunlardan 39 hastaya etanol ile skleroterapi tedavisi uygulandı. Lenfösel hacmi <100 cc olan 11 vakadan 9'unda basit aspirasyonla drenaj sağlandı. Tedaviler sonrası 7 vakada (%12.5) rekürrens geliştiği görüldü. Başarı oranları skleroterapi uygulanan vakalarda %94.8 (37/39) ve skleroterapisiz perkütan drenaj kateteri uygulanan vakalarda ise %66.6 (4/6) olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Pelvik lenfösellerin etanol ile skleroterapi tedavisi basit aspirasyon ve skleroterapisiz drenaj yöntemine göre daha etkili bir tedavi yöntemidir. Perkütan tedavilerde hastanede kalış süresi cerrahi yöntemlere kıyasla dramatik şekilde kısadır ve işlem daha az invazivdir.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfösel, Girişimsel Radyoloji, Perkütan drenaj

**Objective:** In this study, we aimed to present our experience and approach in cases with pelvic lymphocele, treated with imaging-guided percutaneous interventional therapy.

**Material and Methods:** In this study, 56 cases consulted with the diagnosis of lymphocele in the abdomen and treated percutaneously in the Interventional Radiology unit of our hospital between 2012-2018, were included and the data were analyzed retrospectively. The lymphoceles with a volume below 100 cc and the contents of which were hemorrhagic, were treated with simple aspiration or sampling only, and in cases over 100 cc, percutaneous catheter drainage was performed with or without sclerotherapy.

**Results:** The mean age of the patients was 53.2 (range: 20-82, SD: 13.7). Lymphocele average volume was measured as 430.2 cc (range: 8-4500 cc, SD: 720.8). The most common etiological factor was gynecological malignancy in 91% of patients (n=51). Percutaneous drainage catheter was placed in 45 patients with lymphocele volume >100 cc and 39 of these patients were treated with ethanol sclerotherapy. Drainage was achieved by simple aspiration in 9 of 11 cases with lymphocele volume <100 cc. Recurrence was observed in 7 cases (12.5%) after the treatments. Success rates were 94.8% (37/39) in cases undergoing sclerotherapy and 66.6% (4/6) in cases undergoing percutaneous drainage catheter without sclerotherapy.

**Conclusion:** Sclerotherapy of pelvic lymphoceles with ethanol is a more effective treatment method than simple aspiration and sclerotherapy-free drainage method. In percutaneous treatments, the length of hospital stay is dramatically shorter compared to surgical methods, and the procedure is less invasive.

**Keywords:** Lymphocele, Interventional Radiology, Percutaneous drainage



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA, Radyoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

**Tel / Phone:** +905382797907

**Geliş Tarihi / Received:** 28.05.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0001-7808-7300, <sup>2</sup>0000-0003-0523-057X <sup>3</sup>0000-0003-3230-9240, <sup>4</sup>0000-0002-0495-0500

<sup>5</sup>0000-0002-1824-5853

**Dr. Hasanali DURMAZ**

**E-posta / E-mail:** dr.hasan.ali.durmaz@hotmail.com

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.08.2020

## GİRİŞ

Lenfokist olarak da bilinen lenfösel, postoperatif dönemde pelvik ve retroperitoneal alanda gelişen, lenf sıvısı ile dolu, epitelsiz ince bir duvarla çevrili kistik koleksiyondur. En sık pelvik cerrahiler ve renal transplantasyon ameliyatları sonrası gelişmektedir (1). Radikal lenfadenektomi yapılan jinekolojik ve prostatik malignite operasyonları ile iliak damarların diseke edildiği renal transplantasyon operasyonlarında geniş lenfatik hasarlanmalar meydana gelebilir. Lenfatikler, kan damarları gibi hızlı vazokonstrükte olamadığından cerrahi operasyonlardaki hasarlanmalar ve yetersiz ligasyonlar sonucu lenf sıvısı batına sızarak zamanla lenfösel oluşumuna yol açar (2). Lenfösel sıvısının biyokimyasal analizinde kreatinin değeri serum kreatinin değerine benzer çıkar ve diğer post-operatif kistik koleksiyon olan ürinomadan ayırıcı tanısı bu şekilde yapılır. Ürinoma dışında batın içi abse ve hematomlar da lenfösel ile karışabilir ancak klinik öykü ve görüntüleme bulguları ayırıcı tanıda fayda sağlamaktadır (3,4). Ultrasonografi (US), lenfösel tanısında birincil görüntüleme yöntemi olup lenföselin batın içi diğer organlarla komşuluğunu ve batın içi uzanımını göstermek açısından kesitsel incelemelerden de faydalanılmaktadır. Lenfösel komşu doku ve organlara bası yaparak batında distansiyon ve ağrı, hidronefroz, derin ven trombozu gibi morbiditelere ve nadiren mortaliteye sebep olabilir. Bu nedenlerle pelvik cerrahiler sonrası gelişen lenföselin tedavisi önemlidir (5).

Lenfösel tedavisinde açık cerrahi yöntemler ve perkütan girişimsel tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavinin temeli lenfösel koleksiyonunun drenajına dayanmaktadır. Cerrahi yöntemler açık cerrahi ve laparoskopik marsupializasyon olarak ikiye ayrılır. Cerrahi yöntemler invaziv olması, post operatif komplikasyonları, uzun süre hastanede kalış gerektirmesi ve enfeksiyon riski nedeniyle günümüzde sık tercih edilmemektedir. Görüntüleme yöntemleri rehberliğinde girişimsel tedaviler ise basit aspirasyon,

perkütan kateter drenajı ve skleroterapili perkütan kateter drenajı şeklindedir. Basit aspirasyon sık rekürrens ve enfeksiyon riski nedeniyle günümüzde artık tedavi amaçlı değil örnekleme amacıyla kullanılmaktadır. Sklerozan ajan ile perkütan kateter drenajı kombinasyonu (skleroterapi) ise pelvik lenföselde tedavi başarısını belirgin artırmıştır (6). Günümüzde girişimsel radyoloji tarafından yapılan perkütan tedavi işlemleri lenfösel tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Perkütan kateterizasyon ve etanol ile skleroterapi tedavisi postoperatif lenföselde güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir (7).

Biz bu çalışmada kliniğimize lenfösel ön tanısıyla gelen ve perkütan girişimsel yöntemlerle tedavi ettiğimiz vakalarda edindiğimiz deneyimi ve yaklaşımımızı sunmayı hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2012-2018 yılları arasında hastanemiz Girişimsel Radyoloji ünitesine batında lenfösel ön tanısıyla konsülte edilen ve perkütan yolla işlem yapılan vakalar dahil edilmiştir. Vakalar sıklıkla dış merkezde tetkik edildikten sonra ünitemize yönlendirildiğinden hastane arşiv raporlarında yeterli verisi olmayan ve radyolojik görüntüleme raporlarına ulaşılamayan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle çalışmaya gerekli tedavi bilgilerine ulaşılabilen 52 kadın ve 4 erkek hasta olmak üzere toplam 56 vaka dahil edilmiştir. Lenfösel ön tanısıyla ünitemize konsülte edilen hastaların klinik öyküsü, görüntüleme bulguları, operasyon öyküleri gözden geçirilerek lenfösel tanısı güçlenen ve perkütan tedaviye uygun olan hastalara işlem yapılmıştır. Çalışma için kurumumuzdan etik kurul onayı alındı (*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 09.09.2019-71/04*). Tedavi ve tedavi sonrası süreç ile ilgili hastalara bilgi verilerek kendilerinden yazılı onam

alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldı.

Ünitemize başvuran lenfösel vakalarına tedavi yaklaşımımız şu şekildedir; US ve/veya floroskopi eşliğinde, üç akstaki boyutlarına göre hesaplanan hacmi 100 cc altında olanlar ile gelen içeriği hemorajik olan lenfösellere basit aspirasyon ile boşaltma veya sadece örnekleme işlemi uygulanmıştır. Lenfösel hacmi 100 cc üzerinde olan vakalara ise skleroterapili veya skleroterapisiz perkütan kateter drenajı işlemi uygulanmıştır.

Pürülan/yoğun içerikli ve septalı lenfösellere daha rahat drenaj sağlanması için genellikle kalın drenaj kateterleri (10-12F) takılırken seröz içerikli ve septasız lenfösellere daha ince çaplı drenaj kateterleri (8F) kullanılmıştır.

Perkütan drenaj kateteri takılması işleminde görüntüleme eşliğinde en uygun ve kısa erişim yolundan koleksiyona 18 G iğne ile girilerek biyokimyasal, sitolojik ve bakteriyolojik analiz için 10-20 cc örnek alınmıştır. Örnek alındıktan sonra yaklaşık 10 cc kontrast madde verildikten sonra 0.035-0.038 inch kılavuz tel mevcut iğne içerisinden skopi eşliğinde kavite içine gönderilip tel üzerinden uygun trakt dilatasyonu uygulanıp 8-14 F pig-tail drenaj kateteri kaviteye yerleştirilmiştir ve serbest drenaja bırakılmıştır (Resim 1). Skleroterapi uygulanacak vakalarda ise benzer yöntemle koleksiyona drenaj kateteri takılıp takiplerde kateter torbasına günlük geleni 10 cc ve altına düşürme skleroterapi işlemi uygulanmıştır. Skleroterapi seansında kistografide kaçak, fistülizasyon görülmemesi halinde, lenfösel hacminin %30-50'si kadar etanol (%96'lık) kavite içine enjekte edildikten sonra kateter 10 dk. kadar kapalı tutulup hastanın dönmesi ile kavitenin tüm duvarlarının alkolle teması sağlanmıştır. Skleroterapi işlemi özellikle büyük hacimli lenföselde ardışık seanslar şeklinde gün aşırı uygulanmıştır. Skleroterapi işlemi bitince drenaj kateteri çekilmiştir.

Pürülan ve yoğun içerikli geleni olan lenföselde ve poşografide batına kaçak veya fistülizasyon görülen lenföselde skleroterapi işlemi uygulanmayıp sadece perkütan kateter drenajı ile takip edilmiştir. Takiplerde drenaj torbasına gelen günlük sıvı miktarı 10 cc'nin altına düşen hastalara US ile son bakı yapılarak lenföselin küçüldüğü teyit edildikten sonra perkütan drenaj kateterleri çekilmiştir. Pürülan-yoğun içerikli olup enfekte kabul edilen lenföselde uzun süreli drenaja ek olarak sefalosporin ve metronidazol gibi geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisi başlandı. İşlem sırasında alınan örnekten elde edilen kültür sonucuna göre; ilk aşamada başlanan antibiyotikler gereklilik halinde sefoperazon-sulbaktam veya moksifloksasin ile değiştirildi.



**Resim 1:** Radikal prostatektomi operasyonu geçiren hastada gelişen pelvik lenfösele yerleştirilmiş perkütan drenaj kateteri ve geçirilmiş operasyona bağlı metalik klipsler görülmekte.

Tedavi sürecinde drenaj kateteri tıkanan, klinik şikâyeti devam eden veya gelen içeriği değişen hastalara ikinci bakı US yapılmıştır. Lenföselin sebat ettiği ve kateterin tıkanacağı görülen hastalarda drenaj kateteri 5-10 cc serum fizyolojik puşelenerek açılmaya çalışılmıştır. Tıkanıklık giderilemeyen vakalarda drenaj kateteri

değiştirilmiş, septalı lenföselde veya abseleşen lenföselde bir büyük boy katetere geçilmiştir. Drenajın efektif olmayacağı düşünülen multiseptalı koleksiyonlarda intrakaviter fibrinolitik ajan (tPA) uygulandı. Bu amaçla, lenfösel lümenine yerleştirilen kateter aracılığıyla 50 mL %0.9'luk salin içerisinde dilüe edilen 5 mg tPA enjekte edildikten sonra kateter kapatıldı ve yaklaşık 2 saat sonra tekrar drenaja açıldı. İhtiyaç halinde 12 saat aralıklarla 3-4 gün boyunca işlem tekrarlandı.

Retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemindeki veriler, hastaların dosyaları, girişimsel radyoloji rapor kayıtları ve PACS görüntüleri incelenmiştir. Vakaların yaşı, cinsiyeti, geçirilmiş operasyon öyküsü, lenfösel hacmi, lenfösel içeriği, takılan kateter boyutu ve uygulanan perkütan tedavi yöntemi verileri, işlem sonrası komplikasyonlar ve ünitemize rekürrensle başvuran hastalar kaydedilmiştir. Bu veriler SPSS 25.0 programında tanımlayıcı istatistikler ile analiz edilmiştir.

## BULGULAR

Lenfösel ön tanısıyla işlem yapılan 52'si kadın (%92.9) ve 4'ü erkek (%7.1) olmak üzere 56 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 53.2 (aralık: 20-82, SD: 13.7) idi. Lenfösel hacmi ortalama 430.2 cc (aralık: 8-4500 cc, SD: 720.8) olarak ölçüldü. Bu hastaların operasyon öyküsüne bakıldığında %91 hastada (n=51) jinekolojik malignite operasyonu, %5.4 hastada (n=3) prostat kanseri operasyonu, %1.8 inde (n=1) renal transplantasyon ve %1.8 inde (n=1) ise peritoneal karsinom operasyonu geçirdiği ve bu operasyonlardaki lenfatik hasarlanmaya sekonder lenfösel geliştiği görüldü. Jinekolojik malignite operasyonu geçiren hastalarda, en sık over kanseri (%44.6, n=25) olmak üzere sırasıyla endometrium kanseri (%23.2, n=13), serviks kanseri (%16.1, n= 9) ve vulva kanseri (%7.1, n=4) öyküsü bulunmaktadır (Tablo 1).

Lenfösel koleksiyonunun içerikleri %91.1 vakada (n=51) seröz gelmiş olup kalan vakalarda pürülan (%7.1, n=4) ve hemorajik (%1.8, n=1) şeklindedir. 56 lenföselde 50'si (%89.3) septasız iken 6'sı (%10.7) septalı olarak izlendi.

**Tablo 1:** Hastaların demografik bilgileri, tanı, işlem verileri ve başarı oranları

	Sayı	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	52	92.9
Erkek	4	7.1
<b>Ortalama yaş (aralık)</b>		
Ortalama lenfösel hacmi (cc) (aralık)	430.2 (8-4500)	
<b>Geçirilmiş operasyon/hastalık öyküsü</b>		
Over kanseri	25	44.6
Endometrium kanseri	13	23.2
Serviks kanseri	9	16.1
Vulva kanseri	4	7.1
Prostat kanseri	3	5.4
Renal transplantasyon	1	1.8
Peritoneal kanser	1	1.8
<b>Uygulanan İşlem</b>		
Basit Aspirasyon ve Örnekleme	11	19.6
Skleroterapisiz Kateter Drenajı	6	10.7
Skleroterapili Kateter Drenajı	39	69.6
<b>Lenfösel içeriği</b>		
Seröz	51	91.1
Pürülan	4	7.1
Hemorajik	1	1.8
<b>Lenfösel iç yapısı</b>		
Septalı	6	10.3
Septasız	50	89.7
<b>Tedavilerin Başarı Oranları</b>		
Skleroterapisiz Kateter Drenajı	4/6	66.6
Skleroterapili Kateter Drenajı	37/39	94.8

Lenfösel hacmi >100 cc olan 45 hastaya perkütan drenaj kateteri takılmış olup bunlardan 39 hastaya



etanol ile skleroterapi tedavisi uygulanmıştır. Kateter takılan 6 hastadan 2'sinde poşografide batına kaçak ve barsak fistülizasyonu görülmesi üzerine skleroterapi uygulanmadı (Resim 2). 4 hastada ise lenfösel içeriğinin pürülan-yoğun içerikli gelmesi üzerine enfekte lenfösel kabul edilip yine skleroterapi uygulanmadı. Bu 6 hastaya skleroterapisiz sadece perkütan drenaj işlemi uygulandı. Lenfösel hacmi <100 cc olan 11 vakadan 9'unda basit aspirasyonla drenaj sağlandı. Over kanseri ile takipli 2 vakada ise pelvik bölgedeki kistik koleksiyondan over kanseri nüksü-lenfösel ayrımı için sadece örnekleme yapıldı.



**Resim 2:** Pelvik lenfösele 8F drenaj kateteri yerleştirilen hastada, skleroterapi öncesi yapılan poşografide batına kontrast madde kaçıışı görülmekte (siyah ok)

Tedaviler sonrası yedi vakada (%12.5) rekürrens geliştiği görüldü. Bu rekürrens vakalarından üç tanesi (3/7, %42.8) basit aspirasyonla tedavi edilen vakalara aitti. Diğer rekürrensler ise skleroterapisiz perkütan drenaj kateteri işlemi uygulanmış iki vaka (2/7, %28.5) ve skleroterapi tedavisi yapılmış iki vakaya (2/7, %28.5) aitti.

Bu veriler ışığında; skleroterapi uygulanan vakalardan ikisinde rekürrens gelişti ve başarı oranı %94.8 (37/39) olarak, skleroterapisiz perkütan drenaj kateteri

uygulanan 6 vakadan ise ikisinde rekürrens gelişti, başarı oranı %66.6 (4/6) olarak hesaplandı.

## TARTIŞMA

Jinekolojik ve ürolojik malignite operasyonlarında evreleme için yapılan radikal lenfadenektomiler ve renal transplantasyon sırasında iliak arter diseksiyonu lenfatik hasarlanmaya ve böylece lenfösel oluşumuna yol açar (1). Lenfösel görülme sıklığı ürolojik lenfadenektomiler sonrası %0.7-27 aralığında, jinekolojik onkolojik ameliyatlardan sonrası %2-32 ve renal transplantasyon sonrası %0.6-26 arasında değişmektedir (6,7). Bizim çalışmamızda da lenfösel tanısıyla ünitemize başvuran vakaların çoğunluğunu jinekolojik onkolojik malignite operasyonu geçirmiş hastalar oluşturmaktaydı. Akhan ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı bir çalışmada; lenfösel tanılı hastalarda en sık over kanseri (%65.9), sonra sırasıyla endometrium kanseri (%21.2) ve serviks kanseri (%12.7) operasyonları öyküsü mevcuttur (7). Bizim çalışmamızda da lenföseli hastalarda jinekolojik malignite operasyonu öykülerine bakıldığında en sık over kanseri, sonra sırasıyla endometrium, serviks ve vulva kanserleri dikkati çekmektedir.

Lenfösellerin %80'i operasyon sonrası ilk iki hafta içerisinde oluşurken %96 'sı operasyondan sonraki 6 hafta içerisinde gelişmektedir (5). Lenföseller şiddetli morbiditelere, nadiren de mortaliteye sebep olabilir. Semptomatik lenföseller ağrı, enfektif komplikasyonlar, komşu yapılara bası, basıya sekonder obstrüktif üropatiler, lenfödem, bacaklarda şişlik, derin ven trombozu ile prezente olur. Küçük boyutlu ve steril lenföseller asemptomatik seyredip kendiliğinden rezorbe olurken, büyük boyuttaki ve enfekte lenföseller komplikasyonlara yol açmakta ve tedavi edilmesi gerekmektedir (1,3). Ünitemize başvuran vakaların

küçük bir kısmı asemptomatik olup rutin takipler sırasında insidental saptanmış olup hastaların büyük çoğunluğunda karında distansiyon ve ağrı, unilateral hidronefroz ve enfekte lenfösel bağli ateş, üşüme gibi semptomlar mevcuttu.

Geçmişte lenfösel tedavisinde cerrahi yöntemler sık kullanılmış ve literatürde açık cerrahi başarı oranının %50-90 arasında değiştiği belirtilmiştir. Açık cerrahi yöntemi olarak internal marsupializasyon altın standart tedavi yöntemi kabul edilmekteydi ancak dezavantajları hastanede kalma sürelerinin uzun olması, invaziv bir işlem olması ve enfektif lenföselere müdahale edilememesiydi. Sonrasında laparoskopik cerrahi yöntemler denenmiş ve başarı oranını %90'nın üzerine çıkmıştır ancak lenföselin anatomik yerleşimi laparoskopik tedavi yöntemini de kısıtlamıştır (7). Girişimsel Radyoloji, özellikle son 20 yıldır pelvik lenföselin tedavisinde giderek önem kazanmıştır. Girişimsel tedavi yöntemlerinde önceleri lenfösel tedavisinde perkütan yolla basit aspirasyon yöntemi uygulanmış ancak sık rekürrens nedeniyle günümüzde sadece örnekleme amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Bizim çalışmamızda da küçük hacimli lenföselere basit aspirasyon drenajı uygulanmış olup %33.3 oranında (3/9) rekürrens geliştiği görülmüştür.

Kaplan ve arkadaşları tarafından ilk kez US eşliğinde kateter drenajı yöntemi denenmiştir. 1982 yılında Pope ve arkadaşları tarafından sodyum tetradesil sülfat kullanılarak ilk kez skleroterapi denenmiş, 1983 yılında ise Teruel ve arkadaşları renal transplantasyon geçiren lenföseli bir hastada ilk basamak tedavi olarak transkateter skleroterapi yöntemini uygulamıştır. Etanol ile skleroterapi ise ilk olarak Akhan ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (6,8). Lenfösel tedavisinde çeşitli sklerozan ajanlar (betadin, etanol, ampisilin, povidon iyot, doksisisiklin, bleomisin) kullanılmıştır. Sklerozan ajanların etki mekanizmasında lenföselde inflamasyonu tetikleyip lenfatik damarlarda fibrozis geliştirerek lenf sızıntısını engellediği savunulmaktadır (5).

Literatürde 52 hasta üzerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada lenfösel tedavisinde perkütan transkateter yolla skleroterapide sklerozan olarak etanol kullanılmış, %98 oranında başarılı bulunmuş ve etanolla skleroterapinin etkin ve ucuz bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Çeşitli nedenlerden dolayı skleroterapisiz perkütan drenaj uyguladıkları hastalarda ise başarı ve rekürrens oranları %70 ve %30 olarak bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da skleroterapi yönteminde başarı oranı %94.8 olarak bulundu. Skleroterapi uygulanamayan yalnızca perkütan kateter drenajı uygulanan hastalarda başarı oranı %66.7 ve rekürrens oranı %33.3 olarak izlendi.

Cerrahi ve perkütan girişimsel tedaviler dışında; son yıllarda intranodal lenfanjiyografi ile kaçak lokalizasyonunun gösterilmesini takiben 1:1 oranında n-butil siyanoakrilat ve lipiodol karışımının enjeksiyonu ile gerçekleştirilen lenfatik embolizasyon yöntemi tanımlanmıştır. Literatürde lenfatik embolizasyon yöntemi sayesinde, özellikle büyük hacimli ve perkütan drenaj ile çoklu seans skleroterapi uygulanmasına rağmen dirençli lenföselde başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (9,10). Ancak, bu yöntemin uygulandığı daha geniş prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması ve tedavi ettiğimiz vakaların dış merkezde tetkik edilip konsülte ediliyor olmasıydı. Bu nedenle tedavi edilen hastaların takibi sağlıklı yapılamadığından rekürrensle kliniğimize tekrar başvuran hasta sayıları gerçek sayıyı yansıtmıyor olabilir. Bu çalışmada lenfösel tedavisinde perkütan kateter drenajı ve etanol ile skleroterapi kombinasyonu yönteminin tek merkez deneyimini aktarmaya çalıştık. Çalışmamızda etanol ile yapılan skleroterapi tedavisinin; basit aspirasyon ve skleroterapisiz drenaj yöntemine göre daha etkili bir tedavi yöntem olduğunu başarı oranları ile birlikte gösterdik.

Cerrahi yöntemlerin dezavantajları nedeniyle günümüzde girişimsel tedavi yöntemleri giderek önem



kazanmaktadır. Perkütan tedavilerde hastanede kalış süresi cerrahi yöntemlere kıyasla dramatik şekilde kısadır ve işlem daha az invazivdir. Yeni gelişmeler ışığında lenfösel tedavisinde Girişimsel Radyoloji tarafından uygulanan perkütan tedavi yöntemlerinin daha etkin hale gelmesi olasıdır. Gelişen Girişimsel Radyolojik yöntemlerle, özellikle derin yerleşimli pelvik lenfösellerin güvenli anatomik erişim sağlanarak cerrahi tedaviye ihtiyaç olmadan perkütan tedavi edilebileceğini düşünmekteyiz.

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir

*Etik Kurul Onamı:* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 09.09.2019-71/04.

## KAYNAKLAR

1. Zuckerman DA, Yeager TD. Percutaneous ethanol sclerotherapy of postoperative lymphoceles. *American Journal of Roentgenology*, 1997;169(2):433-437.
2. White M, Mueller P, Ferrucci Jr J, Butch R, Simeone J, Neff C et al. Percutaneous drainage of postoperative abdominal and pelvic lymphoceles. *American Journal of Roentgenology*. 1985;145(5):1065-69.
3. Kim JK, Jeong YY, Kim YH, Kim YC, Kang HK, Choi HS. Postoperative pelvic lymphocele: treatment with simple percutaneous catheter drainage. *Radiology*. 1999;212(2):390-4.
4. Yang DM, Jung DH, Kim H, Kang JH, Kim SH, Kim JH et al. Retroperitoneal cystic masses: CT, clinical, and pathologic findings and literature review. *Radiographics*. 2004;24(5):1353-65.
5. Weinberger V, Cibula D, Zikan M. Lymphocele: prevalence and management in gynecological malignancies. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2014;14(3):307-17.
6. Karcaaltincaba M, Akhan O. Radiologic imaging and percutaneous treatment of pelvic lymphocele. *European Journal of Radiology*, 2005;55(3):340-54.
7. Akhan O, Karcaaltincaba M, Ozmen MN, Akinci D, Karcaaltincaba D, Ayhan A. Percutaneous transcatheter ethanol sclerotherapy and catheter drainage of postoperative pelvic lymphoceles. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2007;30(2):237-40.
8. Mahrer A, Ramchandani P, Trerotola SO, Shlansky-Goldberg RD, Itkin M. Sclerotherapy in the management of postoperative lymphocele. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(7):1050-3.
9. Baek Y, Won JH, Chang SJ, Ryu H, Song S, Yim B et al. Lymphatic Embolization for the Treatment of Pelvic Lymphoceles: Preliminary Experience in Five Patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2016;27(8):1170-76.
10. Hur S, Shin JH, Lee IJ, Min SK, Min SI, Ahn S et al. Early experience in the management of postoperative lymphatic leakage using lipiodol lymphangiography and adjunctive glue embolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2016;27(8):1177-86.e1.

## HIGH RATES OF REDUCTION IN CONSERVATIVE TREATMENT OF GERIATRIC DISTAL RADIUS FRACTURES

*Geriatrik Distal Radius Kırıklarının Konservatif Tedavisinde Yüksek Redüksiyon Oranları*

İbrahim Deniz CANBEYLİ<sup>1</sup>, Birhan OKTAŞ<sup>2</sup>, Ozan PEHLİVAN<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

### ABSTRACT

### ÖZ

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the early reduction results in conservative treatment of distal radial fractures in geriatric patients.

**Material and Methods:** Patients aged over 60 years with displaced distal radius fractures who were treated with conservative treatment were included in the study. Follow-up X-rays of the patients at the 1<sup>st</sup> week were evaluated. Patients' data were obtained from hospital information management system. We evaluated the patient's age, sex, fracture side, the mechanism of injury, type of AO/OTA classification, loss of reduction, and treatment methods.

**Results:** One hundred and nineteen patients of 132 geriatric patients with distal radius fracture were eligible for the inclusion criteria. 97.6% of patients with AO type 2R3A fracture were found to be within acceptable degrees of reduction in the 1st week of conservative treatment. Seven patients had a loss of reduction. Six had a high degree of dorsal angulation, and one had over 2mm step off. There was no significant difference in terms of conservative treatment success between extra-articular fractures and partial and complete intra-articular fractures (p=0.584).

**Conclusion:** We demonstrated that initial closed reduction and cast immobilization is an effective treatment method in the management of elderly patients with AO type 2R3A, 2R3B, and 2R3C distal radius fractures.

**Keywords:** Distal radius fractures, geriatric fractures, conservative treatment, closed reduction

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, geriatrik hastalarda radius distal uç kırıklarının konservatif tedavisinde erken redüksiyon sonuçlarını değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Radius distal uç kırığı olan 132 geriatrik hastanın 119'u çalışmaya dahil edilmiştir. Yer değiştirmiş radius distal uç kırığı olan ve konservatif olarak tedavi edilen 60 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı. Hastaların birinci haftadaki takip röntgenleri değerlendirildi. Hasta verileri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kırık tarafı, yaralanma mekanizması, AO/OTA sınıflandırması tipi, redüksiyon kaybı ve tedavi yöntemleri taranmıştır.

**Bulgular:** AO tip 2R3A kırığı olan hastaların %97,6'sında konservatif tedavinin birinci haftasında kabul edilebilir bir redüksiyon derecesi elde edilmiştir. Yedi hastada redüksiyon kaybı vardı. Altı hastada yüksek derecede dorsal açılma ve bir hastada ise 2 mm'nin üzerinde bir basamaklanma mevcuttu. Eklem dışı kırıklar ile kısmi ve tam eklem içi kırıklar arasında konservatif tedavi başarısı açısından anlamlı fark yoktu (p=0.584).

**Sonuç:** AO tip 2R3A, 2R3B VE 2R3C radius distal uç kırığı olan yaşlı hastaların ilk tedavisinde kapalı redüksiyon ve alçı immobilizasyonunun etkili bir tedavi yöntemi olduğunu gösterdik.

**Anahtar Kelimeler:** Radius distal uç kırıkları, geriatrik kırıklar, konservatif tedavi, kapalı redüksiyon



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D., Yahşihan, KIRIKKALE, TÜRKİYE  
**Phone / Tel:** 05322214147

**Received / Geliş Tarihi:** 05.03.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-3880-4779, <sup>2</sup>0000-0003-4859-5616

**Dr. İbrahim Deniz CANBEYLİ**

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

**Accepted / Kabul Tarihi:** 25.08.2020

<sup>3</sup>0000-0002-2292-922X

## INTRODUCTION

Distal radius fractures (DRFs) are one of the most common wrist injuries and their incidence has been reported to be increasing worldwide, particularly in elderly patients (1-3). Treatment options are controversial and variable, ranging from conservative treatment (closed reduction and casting) to surgical procedures (external fixation, percutaneous pinning, open reduction, and plating) (4-7). There have been a few studies in which the results were inconclusive (8-10). The goal of treatment is to obtain a painless extremity with good function (11). Surgical management may improve radiographic parameters, but improvement in these parameters may not mean better clinical outcomes. In addition, the American Academy of Orthopaedic Surgeons guidelines also did not recommend the surgical treatment of distal radius fractures in geriatric patients (12). Given the lack of these outcome data, there is currently no clear guideline to direct the treatment of distal radius fractures in geriatric patients.

The aim of this study is to evaluate the early reduction results in conservative treatment of distal radius fractures in geriatric patients.

## MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the local ethics committee (*Kırıkkale University Non-Interventional Research Ethics Committee, 08.01.2020-2020.01.06*). This is a cross sectional retrospective study involving 132 geriatric distal radius fractures (women, n=87 (65.9%); men, n=45 (34.1%); mean age, 70.7±8.8 (range: 60-93). Patients aged over 60 years with displaced distal radius fractures who were treated with conservative treatment were included in the study.

Patients with pathological fractures, old or open fractures, metabolic bone disease, fractures with nerve or vascular injury, and inadequate or absent of radiographic data were excluded. Patients who underwent initial open reduction and plate fixation, closed reduction and percutaneous pinning, external fixation, and limited internal fixation combined with external fixation were considered to have an operative management. Moreover, patients who underwent closed reduction and long/short arm cast or splint immobilization were considered to have a conservative management. Follow-up X-rays of the patients at the 1<sup>st</sup> week were evaluated. Patients' data were recorded including the patient's age, sex, fracture side, the mechanism of injury, type of AO/OTA classification, loss of reduction, and treatment methods. We defined unacceptable criteria for closed reduction as >10mm radial shortening, >10° radial inclination, >5mm ulnar variance, >20° radial dorsal angulation, and >2mm step-off (13,14). The outcomes were obtained from post-reduction radiographs of the injured wrist in anteroposterior and lateral views with a PACS integrated hospital information management system. All X-rays were obtained from a 1-meter distance from the tube.

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows Release 21.0 Standard Version Copyright SPSS, Illinois, USA) program was used for statistical analysis. Descriptive statistics related to categorical variables are shown as numbers and percentages, and those associated with numerical variables are presented as mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values. McNemar's test was used to compare categorical variables in dependent groups. Chi-square and Fisher's exact tests were used to compare categorical variables in independent groups. A significance level of 0.05 was set (p<0.05 if there was a significant difference; p>0.05 if no significant difference was stated).

## RESULTS

One thousand four hundred and eighty-two patients with distal radius fracture were scanned in the hospital information management system. One hundred and nineteen geriatric patients of 132 patients with distal radius fracture (2R3A, (n=82); 2R3B, (n=28); 2R3C, (n=22)) were compatible with inclusion criteria. Most patients were AO type 2R3A2.2 (60-45%). Patients were treated mostly with conservative management (89%). Patients' demographic characteristics are shown in Table 1. Most frequent mechanism of injury was fall from a standing height (91%). Details of mechanism of

injury are given in Table 2. 97.6% of patients with AO type 2R3A fracture were found to be within acceptable degrees of reduction at the 1<sup>st</sup> week of conservative treatment according to the criteria mentioned above. Seven patients had loss of reduction. Six had a high degree of dorsal angulation and one had over 2mm step off. Details of conservative treatment success are shown in Table 3a,b. There was no significant difference in terms of conservative treatment success between extra-articular (AO type 2R3A) fractures and partial (AO type 2R3B) and complete intra-articular (AO type 2R3C) fractures (p=0.584).

**Table 1:** Demographic data of patients with distal radius fractures

Variables	Values
<b>Number of patients</b>	132
<b>Age (year)</b>	70.7 ± 0.7
<b>Sex</b>	
Male	45 (34.1%)
Female	87 (65.9%)
<b>Side of extremity</b>	
Right	72 (54.5%)
Left	60 (45.5%)
<b>Types of fractures</b>	
2R3A	82 (62%)
2R3B	28 (21%)
2R3C	22 (17%)
<b>Number of patients with unacceptable reduction</b>	7
<b>Methods of treatment</b>	
Conservative treatment	119 (90.2%)
Surgical treatment	13 (9.8%)

**Table 2:** Distribution of treatment methods (initial and after loss of reduction) and mechanism of injury according to fracture

AO Classification	Treatment Methods										Mechanism of Injury								Treatment methods of after loss of reduction		
	CR and Casting		OR and Plate Fix.		CR and Pining and Ex-Fix.		CR and Pining		CR and Ext-Fix.		Fall from standing height		Fall from high		Industrial injury		Traffic Accident		OR and Plate Fix.	CR and Pining	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
2R3A1	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3A1.2	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3A2.1	19	14,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	12,8	0	0	0	0	2	1,5	0	0
2R3A2.2	52	39	6	4,5	0	0	1	0,8	1	0,8	56	42	0	0	0	0	4	3	4	1	
2R3A2.3	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3A3.1	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3A3.3	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0
2R3B1.1	9	6,8	0	0	0	0	0	0	0	0	7	5,3	0	0	0	0	2	1,5	0	0	0
2R3B1.3	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0
2R3B2.1	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3B2.2	5	3,8	0	0	1	0,8	1	0,8	0	0	4	3	0	0	0	0	3	2,2	1	0	0
2R3B3.1	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3B3.3	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	0	0	1	0,8	0	0	0	0	0
2R3C1.1	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3C1.2	4	3	1	0,8	0	0	0	0	0	0	5	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3C1.3	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2R3C2.1	4	3	0	0	0	0	1	0,8	0	0	5	3,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3C2.2	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3C2.3	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2R3C3.1	2	1,5	1	0,8	0	0	0	0	0	0	1	0,8	1	0,8	1	0,8	0	0	0	0	0
2R3C3.2	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Table 3a:** Details of conservative treatment success according to AO types. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,29.

AO Classification		Conservative treatment	Loss of reduction	Total
2R3A	Count	75	5	80
	%	93,8%	6,3%	100,0%
2R3B-C	Count	37	<b>2</b>	39
	%	94,9%	5,1%	100,0%
Total	Count	112	7	119
	%	94,1%	5,9%	100,0%

**Table 3b:** Details of conservative treatment success according to AO types. Computed only for a 2x2 table

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,060 <sup>a</sup>	1	,807		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,061	1	,805		
<b>Fisher's Exact Test</b>				1,000	<b>,584</b>
Linear-by-Linear Association	,059	1	,808		
N of Valid Cases	119				

## DISCUSSION

As the patients get older, more patients may have contraindications to surgical procedures due to their systemic diseases, and more patients may wish to receive conservative management instead of surgical management. In this study, we assessed the early radiological outcomes of conservative treatment of geriatric distal radius fractures. We found that there was no significant difference between fractures types in terms of success of early reduction parameters. Surgical intervention is a less preferred treatment of distal radius fractures in geriatric patients than young patients due to low functional expectation in elderly patients. However, reduced bone quality due to prolonged life leads to more distal radius fractures in geriatric patients. On the other hand, increased number

of employees over 60 years, forces orthopedics into a search for different treatment methods that will allow early return to work. Yao-sen Wu et al. suggested surgical treatment because it provides an early return to work (15). However, they underlined that mainly, the severity of the fracture and associated distal radioulnar instability influenced the decision of the surgery. In contrast, we demonstrated that elderly patients with AO type 2R3A, 2R3B and 2R3C radius distal fractures had low loss of reduction rates in initial views. Therefore, we highly recommend ortho-surgeons to consider conservative treatment option in the management of these fractures particularly in geriatric patients.

Although good functional results can be achieved despite an inadequate reduction, an excellent function



is more likely achieved if the anatomic reduction is restored. We found that most of the reason for the loss of reduction was unacceptable dorsal angulation. Ling de Kong et al. demonstrated that unacceptable alignment showed limited flexion which is considered to be influenced by dorsal angulation (16). However, patients with poor reduction did not have significantly worse clinical outcomes. Studies that involve long-term follow-up with clinical scoring are needed to understand the effect of reduction on functionality.

There are several limitations that should be considered. First, data of results were obtained retrospectively. Therefore, accuracy of study depended on the accuracy of documentation. If patients would have been evaluated with post-union follow up x-rays and had been scored clinically, more certain outcomes could be achieved. Finally, although relevant indicators were measured repeatedly, measurement error could not be avoided.

Management of the geriatric distal radius fractures with closed reduction and cast immobilization leads to satisfactory reduction parameters in most cases. We demonstrated that closed reduction and cast immobilization has lower loss of reduction rates. Thus, we recommend initial closed reduction and cast immobilization for even active elderly patients in the management of AO 2R3A, 2R3B, and 2R3C distal radius fractures.

*Ethics Committee Approval:* Kırıkkale University Non-Interventional Research Ethics Committee, 08.01.2020-2020.01.06.

## REFERENCES

1. Karl JW, Olson PR, Rosenwasser MP. The Epidemiology of Upper Extremity Fractures in the United States, 2009. *J Orthop Trauma*. 2015;29(8):242-4.
2. Padegimas EM, Ilyas AM. Distal radius fractures: emergency department evaluation and management. *Orthop Clin North Am*. 2015;46(2):259-70.
3. Walenkamp MM, Rosenwasser MP, Goslings JC, Schep NW. A multicentre cross-sectional study to examine physicians' ability to rule out a distal radius fracture based on clinical findings. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(2):185-90.
4. Mauck BM, Swigler CW. Evidence-Based Review of Distal Radius Fractures. *Orthop Clin North Am*. 2018;49(2):211-22.
5. Wei DH, Raizman NM, Bottino CJ, Jobin CM, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Unstable distal radial fractures treated with external fixation, a radial column plate, or a volar plate. A prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(7):1568-77.
6. Koval K, Haidukewych GJ, Service B, Zirgibel BJ. Controversies in the management of distal radius fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(9):566-75.
7. Chung KC, Shauver MJ, Birkmeyer JD. Trends in the United States in the treatment of distal radial fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(8):1868-73.
8. Diaz-Garcia RJ, Oda T, Shauver MJ, Chung KC. A systematic review of outcomes and complications of treating unstable distal radius fractures in the elderly. *J Hand Surg Am*. 2011;36(5):824-35.
9. Lutz K, Yeoh KM, MacDermid JC, Symonette C, Grewal R. Complications associated with operative versus nonsurgical treatment of distal radius fractures in patients aged 65 years and older. *J Hand Surg Am*. 2014;39(7):1280-6.
10. Egol KA, Walsh M, Romo-Cardoso S, Dorsky S, Paksima N. Distal radial fractures in the elderly: operative compared with nonoperative treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(9):1851-7.

11. Levin LS, Rozell JC, Pulos N. Distal Radius Fractures in the Elderly. *J Am Acad Orthop Surg.* 2017;25(3):179-87.
12. Murray J, Gross L. Treatment of distal radius fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(8):502-5.
13. Perugia D, Guzzini M, Civitenga C, Guidi M, Dominedo C, Fontana D et al. Is it really necessary to restore radial anatomic parameters after distal radius fractures? *Injury.* 2014;45:21-6.
14. Cooney WP. Management of Colles' fractures. *J Hand Surg Br.* 1989;14(2):137-9.
15. Wu YS, Yang J, Xie LZ, Zhang JY, Yu XB, Hu W et al. Factors associated with the decision for operative versus conservative treatment of displaced distal radius fractures in the elderly. *ANZ J Surg.* 2019;89(10):428-32.
16. Kong L, Kou N, Wang Y, Lu J, Tian D, Zhang B. The Necessity of Restoration of Radiologic Parameters by Closed Reduction in Elderly Patients with Distal Radius Fractures. *Med Sci Monit.* 2019;25:6598-604.

## STATISTICAL ANALYSIS OF COVID-19 PUBLICATIONS IN THE FIELDS OF PEDIATRICS

### *Pedatri Alanında COVID-19 Yayınlarının İstatistiksel Analizi*

Gül DOĞAN<sup>1</sup>, Güvenç DOĞAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi A. D., ÇORUM, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., ÇORUM, TÜRKİYE

#### ABSTRACT

#### ÖZ

**Objective:** This study aims to conduct the statistical analysis of the scientific outputs about COVID-19 in the field of Pediatrics, identify the top effective studies, and reveal the trend topics.

**Material and Methods:** Statistical analysis was performed for all the publications published between 2019 and 2020 in the “Pediatrics” research area in the Web of Science database and included the “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “2019-nCoV”, “n-CoV”, and “coronavirus” keywords in their title.

**Results:** The literature review indicated 15140 publications, 397 (2.62%) of which were in the “Pediatrics” research area. The top 3 journals that had the highest number of publications were Pediatric Blood & Cancer, Lancet Child & Adolescent Health, Pediatric Pulmonology. The top-cited 3 articles were published in the journals of Translational Pediatrics, Pediatric Pulmonology, Acta Paediatrica. According to the trend analysis results, the trend topics included the keywords such as pregnancy, neonate(s), newborn(s), adolescents, breastfeeding, treatment, epidemiology, pneumonia, vertical transmission, asthma, breast milk, clinical characteristics, computed tomography, diagnosis, human milk, infant, myocarditis, survey, and symptoms.

**Conclusion:** The pandemic affecting the whole world has also changed the course of academic publications. This bibliometric study provided a summary of the publications about COVID-19 in the field of Pediatrics.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; 2019-nCoV; coronavirus; bibliometric analysis

**Amaç:** Bu çalışmada Pedatri araştırma alanında COVID-19 konusunda yapılan bilimsel yayınları istatistiksel olarak analiz ederek en etkili çalışmalarını belirlemek, güncel konuları ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** 2019-2020 yılları arasında yayınlanan ve Web of Science veri tabanında “Pedatri” araştırma alanında etiketlenen yayınlar içerisinde başlığında “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “2019-nCoV”, “n-CoV”, and “coronavirus” anahtar kelimeleri geçen tüm yayınlar istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Literatür taramasında 15140 yayın bulundu. En fazla yayın yapan ilk 3 dergi Pediatric Blood & Cancer, Lancet Child & Adolescent Health ve Pediatric Pulmonology idi. En fazla atıf alan ilk 3 makale Translational Pediatrics, Pediatric Pulmonology ve Acta Paediatrica dergilerinde yayınlanmıştı. Trend analiz sonuçlarına göre en fazla çalışılan anahtar kelimelerin gebelik, yenidoğan, ergenler, emzirme, tedavi, epidemiyoloji, pnömoni, bulaşı, astım, anne sütü, klinik özellikler, bilgisayarlı tomografi, tanı, bebek, miyokardit, anket ve semptomlar gibi konular olduğu belirlendi.

**Sonuç:** Tüm dünyayı etkileyen pandemi, akademik yayın seyrini de değiştirmiştir. Yaptığımız bu bibliyometrik çalışmada pediatri araştırma alanında COVID-19 konusunda yapılan yayınların özet bilgisi sunuldu.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; SARS-CoV-2; 2019-nCoV; koronavirus; bibliyometrik analiz



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi A.D., ÇORUM, TÜRKİYE

**Phone / Tel:** 05052711200

**Received / Geliş Tarihi:** 15.07.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-3281-9323, <sup>2</sup>0000-0001-7351-8698

**Dr. Gül DOĞAN**

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi A.D., ÇORUM, TÜRKİYE

**E-mail / E-posta:** guldemirdag\_982@hotmail.com

**Accepted / Kabul Tarihi:** 25.08.2020

## INTRODUCTION

Since the middle of December 2019, a new type of coronavirus infection has been prevalent in Wuhan, China, and has rapidly spread to a large area (1). To date, the disease epidemic caused by this virus has rapidly spread to all parts of China and 197 countries abroad (2). Children were susceptible to COVID-19 like adults, while the clinical presentations and outcomes were more favorable in children (3). In Singapore, Japan, Korea, Italy, and Thailand, there have been community-based infections. A few cases of pneumonia in children with SARS-CoV-2 infection were reported (4). Pediatric cases are mainly family cluster cases, and most of them have epidemiological links to adult patients. Although the number of reported pediatric patients is small at this point, children are vulnerable to the infection (5). The epidemiological and clinical patterns of COVID-19 and treatment approaches in pediatric patients still remain unclear although many pediatric reports are published.

Bibliometrics is the statistical analysis of scientific studies published on a specific topic or research area (6-8). In addition to providing a summary of many studies published on a specific topic, bibliometric studies present new ideas to researchers by demonstrating the trend topics (9,10). Bibliometric analyses enable to reveal a lot of information on a specific topic regarding the top-cited effective studies, countries, authors, and institutions (11,12).

This study aims to conduct the bibliometric analysis of the scientific outputs about COVID-19 in the field of Pediatrics, identify the top effective studies, and reveal the trend topics.

## MATERIALS AND METHODS

The literature review was done using the Web of Science (WoS: by Clavariate Analytics) database (access date 10.06.2020). Bibliometric analysis was performed for all the publications published between

2019 and 2020 in the WoS database in the “Pediatrics” research area and included the “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “2019-nCoV”, “n-CoV”, and “coronavirus” keywords in their title (*Title: (COVID) or Title: (“SARS-CoV-2”) or Title: (nCoV) or Title: (Coronavirus) Refined By: Research Areas: (Pediatrics) Timespan: 2019-2020. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI.*). Bibliometric network visualizations were performed using the VoS viewer (Version 1.6.15) package program (13).

## RESULTS

The literature review indicated 15140 publications, 397 (2.62%) of which were in the “Pediatrics” research area. Of these publications, 132 were “Early Access” 122 were “Articles”, 115 were “Editorial materials”, 108 were “Letters”, 44 were “Reviews” and the rest were others (6 News Items, 1 Correction, and 1 Meeting Abstract).

### *Active Organization*

The 6 organizations that produced the highest number of publications (more than 7 publications) were All India Inst Med Sci (11), Huazhong Univ Sci Technol (11), Harvard Med Sch (10), Univ Milan (9), Capital Med Univ (8) and Univ Melbourne (8).

### *Active Authors*

The 6 authors who produced the highest number of publications (more than 4 publications) were Schiariti V (7), Lodha R (6), Lu XX (6), Lakshminrusimha S (5), Passi GR (5) and Shu Q (5) respectively.

### *Active Countries*

Figure 1 demonstrates the distribution of the top 23 countries that produced the highest number of publications (5 or more). The top 10 or more countries that produced the highest number of publications were the USA (108), Italy (70), China (60), India (32), England (27), Australia (24), Spain (21), Germany

(16), France (15), Canada (14), Turkey (13) and Brazil (10) respectively.

#### Active Journals

The 397 publications were published in 79 journals. Of these journals, 24 journals had at least 5 publications

about this issue. These top 24 journals that produced the highest number of citations are given in Table 1. The last column of Table 1 demonstrates the total number of citations and the number of citations per publication. The citation visualization map between these journals is demonstrated in Figure 2.

**Table 1:** Active journals on COVID-19 in Pediatrics

Journals	RC	C	AC
Pediatric Blood & Cancer	27	32	1.19
Lancet Child & Adolescent Health	25	76	3.04
Pediatric Pulmonology	24	110	4.58
Indian Journal of Pediatrics	22	66	3
World Journal of Pediatrics	18	207	11.5
Acta Paediatrica	17	84	4.94
Indian Pediatrics	17	6	0.35
American Journal of Perinatology	16	28	1.75
Journal of Paediatrics and Child Health	14	11	0.79
Pediatric Research	13	8	0.62
Frontiers in Pediatrics	10	30	3
Journal of Human Lactation	9	10	1.11
European Journal of Pediatrics	9	4	0.44
Journal of Perinatal Medicine	8	1	0.13
Monatsschrift Kinderheilkunde	8	0	0
Pediatric Infectious Disease Journal	7	32	4.57
Pediatric Radiology	7	22	3.14
Developmental Medicine and Child Neurology	7	6	0.86
Early Human Development	7	4	0.57
Pediatric Allergy and Immunology	6	8	1.33
Italian Journal of Pediatrics	6	2	0.33
Clinical Pediatrics	5	4	0.8
Pediatric Dermatology	5	2	0.4
Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology	5	0	0

RC: Record Count, C: Number of Citation, AC: Average Citation Per Document



Citation Analysis

Table 2 displays the top-cited 15 articles and the total number of citations they received.

**Table 2:** The 15 most cited manuscripts on COVID-19 in Pediatrics

No	Article	Author	Journal	TC
1	Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia	Zhu H et al.	Translational Pediatrics	133
2	Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults	Xia W et al.	Pediatric Pulmonology	74
3	Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults	Ludvigsson JF et al.	Acta Paediatrica	61
4	A Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19)	Singhal T et al.	Indian Journal of Pediatrics	59
5	Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement	Shen K et al.	World Journal of Pediatrics	55
6	Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus	Chen ZM et al.	World Journal of Pediatrics	49
7	Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study	Sun D et al.	World Journal of Pediatrics	47
8	Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children	Zimmermann P et al.	Pediatric Infectious Disease Journal	27
9	Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases	Ji LN et al.	World Journal of Pediatrics	26
10	Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19)	Chen Y et al.	Frontiers in Pediatrics	25
11	Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children	Hong H et al.	Pediatrics and Neonatology	22
12	Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection	Li W et al.	Pediatric Radiology	22
13	Characteristics and outcomes of coronavirus infection in children: the role of viral factors and an immunocompromised state	Ogimi C et al.	Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	21
14	Why is COVID-19 so mild in children?	Brodin P et al.	Acta Paediatrica	20
15	Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19	Lazzerini M et al.	Lancet Child & Adolescent Health	15

TC: Total citation

### Co-Citation Analysis

The references sections of the 379 publications were found to cite 4231 publications. Figure 3 displays the density map between the 32 publications that had 15 and more citations. The top 5 publications with top co-citation included Yuanyuan (2020) (Number of citations:82), Huang (2020) (55), Lu (2020) (55), Chen (2020) (53), and Zhu (2020) (44) respectively (14-18).

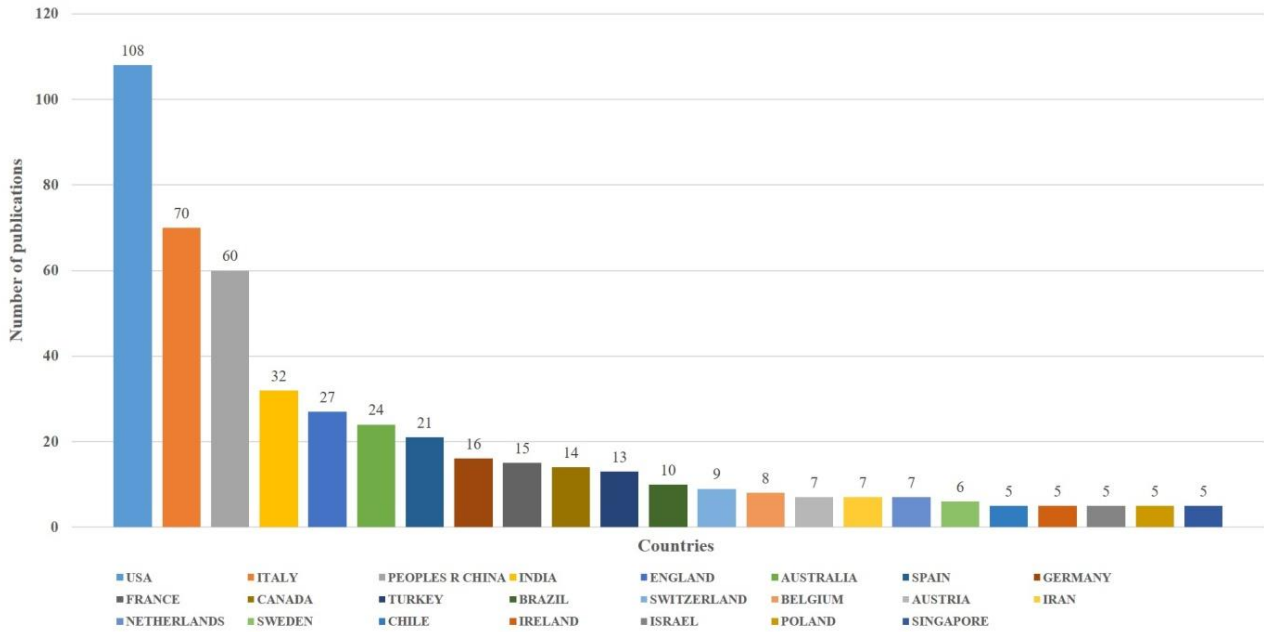
### Trend Topics

There were 416 different keywords used in the 397 publications. The network visualization of the cluster analysis performed with 34 keywords used in 3 different articles is demonstrated in Figure 4. These keywords are also presented in Table 3.

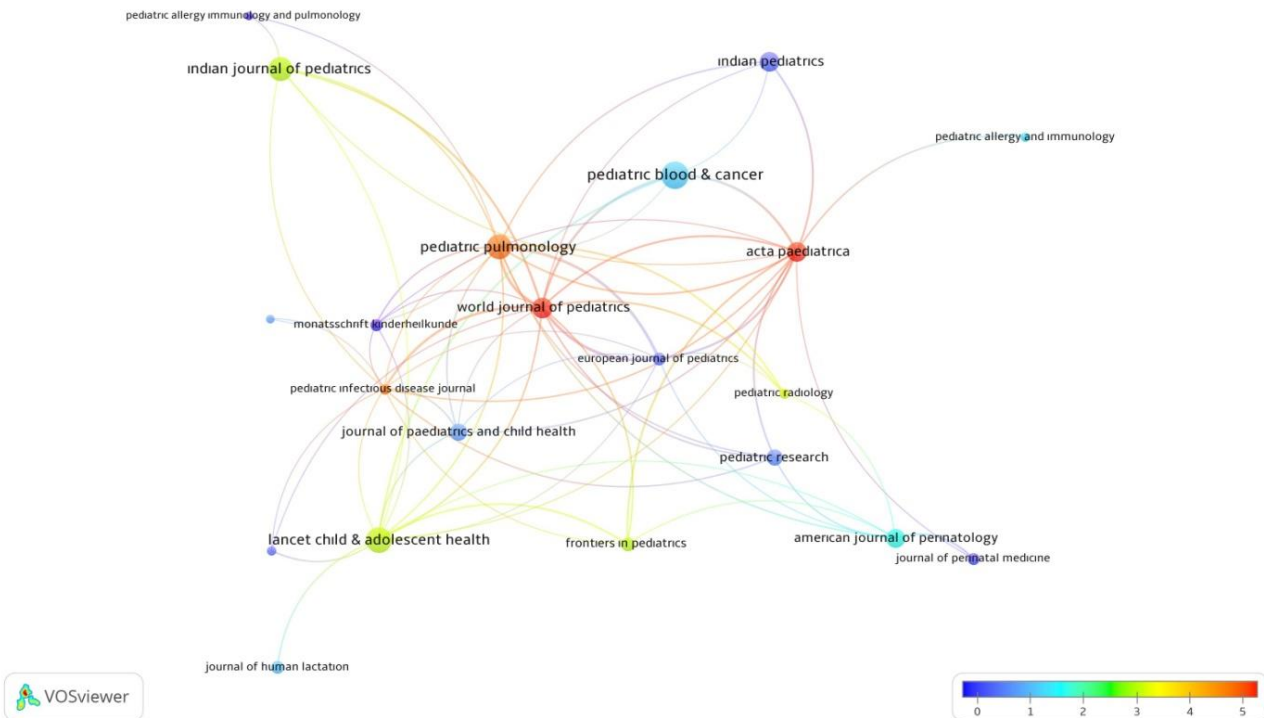
**Table 3:** The first trend keywords on COVID-19 in Pediatrics

Keyword	O	Keyword	O
covid-19	116	pneumonia	5
sars-cov-2	60	vertical transmission	5
coronavirus	48	Italy	4
children	31	management	4
pandemic	25	novel coronavirus	4
pediatric(s)	17	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	4
pregnancy	13	asthma	3
neonate(s)	12	breast milk	3
child	9	clinical characteristics	3
2019-ncov	8	computed tomography	3
newborn(s)	8	diagnosis	3
adolescents	7	epidemic	3
breastfeeding	6	human milk	3
treatment	6	infant	3
coronavirus disease 2019	5	myocarditis	3
epidemiology	5	survey	3
outbreak	5	symptoms	3

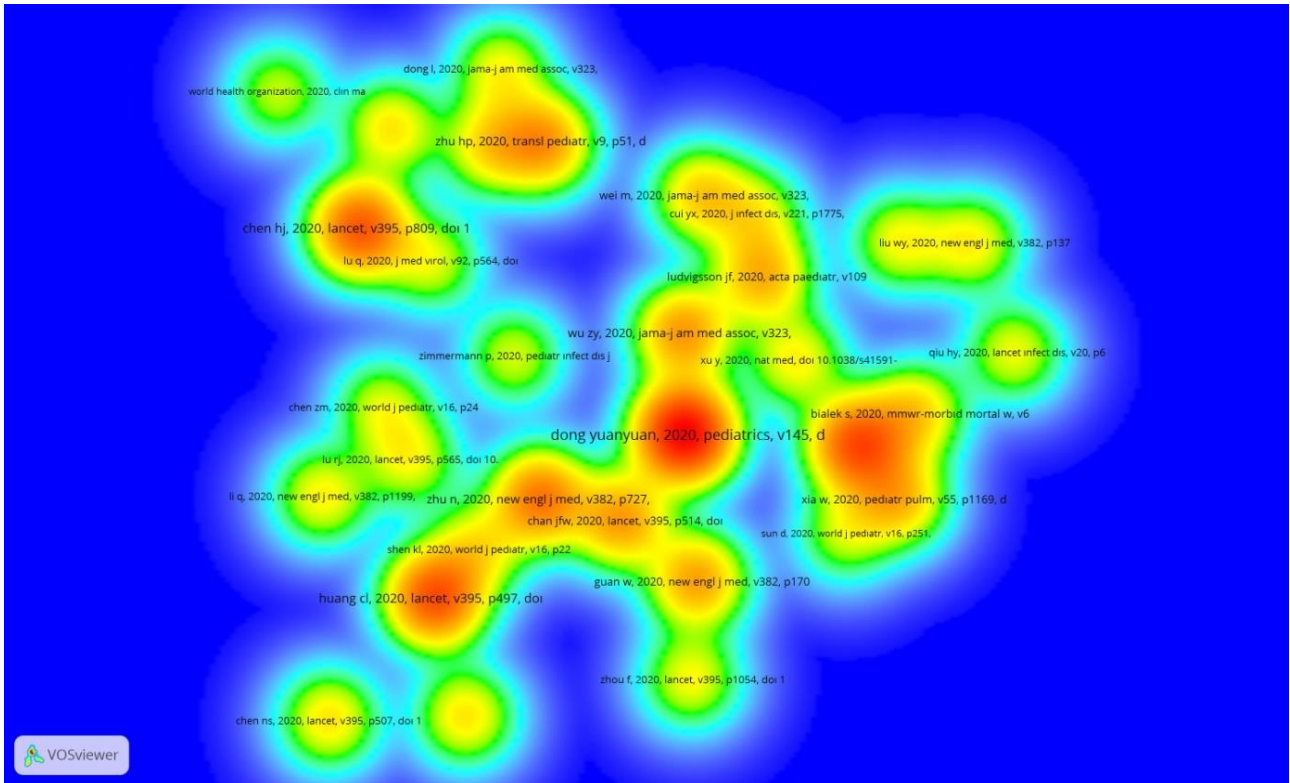
O: Number of occurrences



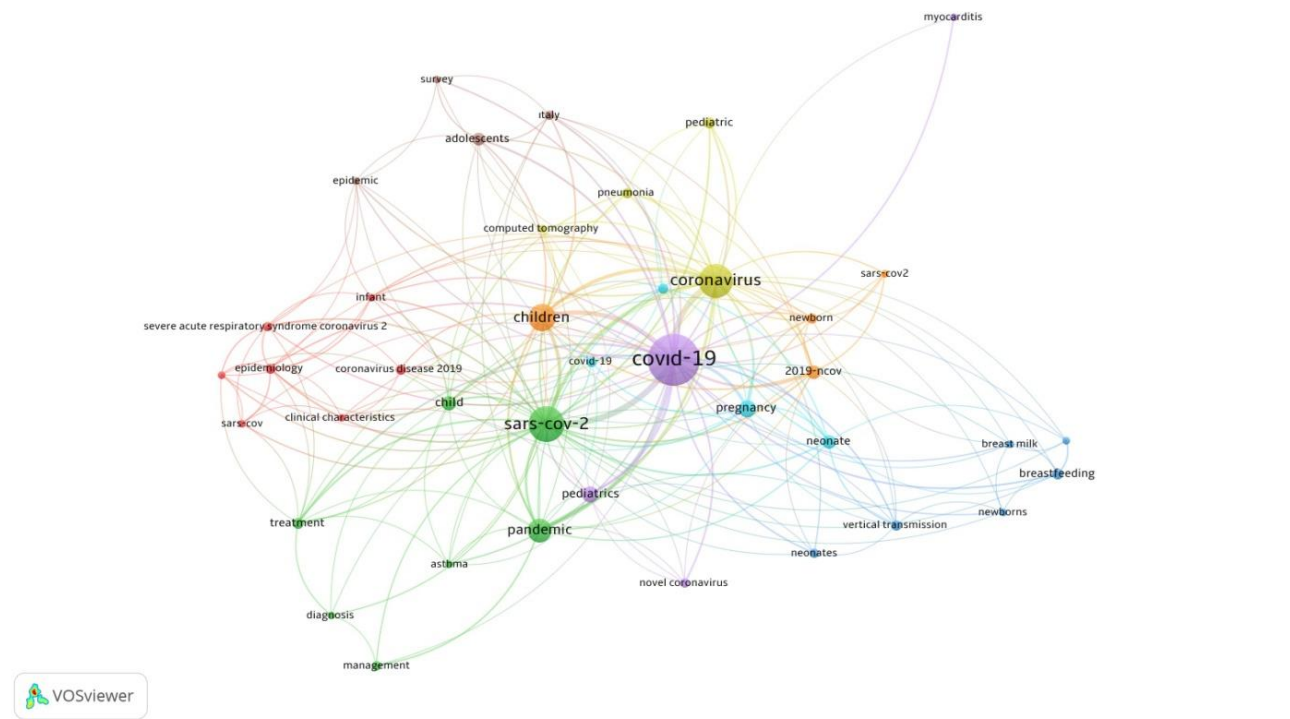
**Figure 1:** Countries with the highest number of publications on COVID-19 in the field of Pediatrics



**Figure 2:** Network visualization map for citation analysis of active journals on COVID-19 in the field of Pediatrics  
 Footnote: The number of average citations from blue to red (blue-green-yellow-red) increases.



**Figure 3:** Density map for co-citation analysis on COVID-19 in the field of Pediatrics Footnote: The number of citations received by the publication increasing from blue to red (blue-green-yellow-red).



**Figure 4:** Network visualization cluster map for keyword analysis on COVID-19 in the field of Pediatrics Footnote: Colors indicate clustering. The size of the circles indicates that the keyword is used frequently. The thickness of the lines indicates the strength of relationship.

## DISCUSSION

The top 5 journals that had the highest number of publications were Pediatric Blood & Cancer, Lancet Child & Adolescent Health, Pediatric Pulmonology, Indian Journal of Pediatrics, and World Journal of Pediatrics. The top-cited 5 articles were published in the journals of Translational Pediatrics, Pediatric Pulmonology, Acta Paediatrica, Indian Journal of Pediatrics, and World Journal of Pediatrics. Authors to produce publications in this topic might initially consider these journals.

The top-cited article was the study entitled “Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia” written by Zhu H et al. (2020) and published in the Translational Pediatrics (19). The second top-cited study was conducted by Xia W et al. (2020) and published in Pediatric Pulmonology with the title of “Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults” (20). These studies were followed by Ludvigsson (2020) Singhal (2020) and Shen (2020) respectively (21-23). The studies that had the highest number of co-citations in the articles analyzed were the studies conducted by Yuanyuan (2020), Huang (2020), Lu (2020), Chen (2020), and Zhu (2020) (14-18). Researchers and clinicians interested in this topic are recommended to initially read these publications.

An analysis of the keywords analysis findings indicated 8 different colors of clusters. According to the trend analysis results, the trend topics included the keywords such as pregnancy, neonate(s), newborn(s), adolescents, breastfeeding, treatment, epidemiology, pneumonia, vertical transmission, asthma, breast milk, clinical characteristics, computed tomography, diagnosis, human milk, infant, myocarditis, survey, and symptoms.

Not using databases such as PubMed and Scopus could be considered as a limitation of the present study. As the WoS database indexes articles in the journals with

higher impact levels, it is utilized in bibliometric analyses more commonly (6,8).

The pandemic affecting the whole world has also changed the course of academic publications. This bibliometric study provided a summary of the publications about COVID-19 in the field of Pediatrics. The study demonstrated the active journals, top-cited articles, and the trend topics about this topic. Researchers could review these findings and plan new studies about COVID-19. This study could be a guide to researchers and clinicians in the field of Pediatrics by providing a summary of the studies on COVID-19 published so far.

*Conflict of Interest Statement:* There is no conflict of interest or financial support regarding our manuscript.

## REFERENCES

1. Jiatong S, Wenjun L. Epidemiological characteristics and prevention and control measures of Corona Virus Disease 2019 in children. J Trop Med. 2020;20(2):153-56.
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Osman Dar O et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;91:264–66.
3. Tezer H, Demirdağ BT. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. Turk J Med Sci. 2020;50(3):592–603.
4. Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Newborns, Infants and Children. Pediatr Neonatol. 2020;61(2):131-2.
5. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 in Children. Clin Exp Pediatr. 2020;63(4):125-32.



6. Kiraz M, Demir E. A bibliometric analysis of publications on spinal cord injury during 1980-2018. *World Neurosurg.* 2020;136:e504-e513.
7. Doğan G, Kayır S. Global Scientific Outputs of Brain Death Publications and Evaluation According to the Religions of Countries. *J Relig Health.* 2020;59(1):96-112.
8. Demir E, Akmeşe ÖF, Erbay H, Taylan-Özkan A, Mumcuoğlu KY. Bibliometric analysis of publications on house dust mites during 1980-2018. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(4):374-83.
9. Demir E, Yaşar E, Özkoçak V, Yıldırım E. The evolution of the field of legal medicine: A holistic investigation of global outputs with bibliometric analysis. *J Forensic Leg Med.* 2020;69:101885.
10. Doğan G, İpek H. The Development of Necrotizing Enterocolitis Publications: A Holistic Evolution of Global Literature with Bibliometric Analysis. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(3):293-303.
11. Doğan, G. The Effect of Religious Beliefs on the Publication Productivity of Countries in Circumcision: A Comprehensive Bibliometric View. *J Relig Health.* 2020;59(2):1126-1136.
12. Demir E, Comba A. The Evolution of Celiac Disease Publications: A Holistic Approach with Bibliometric Analysis. *Ir J Med Sci.* 2020;189(1):267-76.
12. Van Eck NJ, and Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics.* 2010;84:523-38.
13. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
15. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663-65.
16. Chen H, Guo J, Wang C, Lou F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226), 809-15.
17. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8),727-33.
18. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60.
19. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5),1169-74.
20. Ludvigsson, JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-95.
21. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-6.
22. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020;16(3):223-31.

## LOW LOSS OF REDUCTION RATES IN PEDIATRIC DISTAL RADIUS FRACTURES WITH CONSERVATIVE TREATMENT

*Konservatif Tedavi ile Pediatrik Radius Distal Uç Kırıklarında Düşük Redüksiyon Kaybı*

İbrahim Deniz CANBEYLİ<sup>1</sup>, Caner BAYSAN<sup>2</sup>, Ozan PEHLİVAN<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup> Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, KIRIKKALE, TÜRKİYE  
<sup>2</sup> Ankara University, School of Medicine, Department of Public Health and Epidemiology, ANKARA, TÜRKİYE

### ABSTRACT

### ÖZ

**Objective:** We aimed to assess the outcomes of conservative treatment (closed reduction and cast immobilization) in the management of pediatric distal radius fractures.

**Material and Methods:** A total of 138 pediatric patients aged 3 to 16 years who sustained a distal radius fracture and underwent closed reduction and cast immobilization in emergency department were included in this retrospective study. The mean age of patients at the time of close reduction was  $11.47 \pm 3.60$  (range, 3-16) years. Age, gender, classification of fracture, side, and mechanism of injury were documented. In addition, displacement and angulation data were recorded from PACS integrated hospital information management system. We evaluated demographic characteristics of patients and radiographic loss of reduction.

**Results:** A total of 50 patients were female, whereas 88 patients were male. Thirty-one patients (22.5%) had loss of reduction. Colles fractures had significantly higher varus-valgus deformity ( $p < 0.001$ ;  $< 0.001$ ;  $< 0.001$  and  $< 0.001$ , respectively) and AP angulation ( $p = 0.013$ ;  $< 0.001$ ;  $< 0.001$  and  $< 0.001$ , respectively) than SH type-2 and Torus/Buckle fractures at the first, second, 4th, and 6th weeks follow-up views. There is no significant difference in terms of varus-valgus deformity ( $p = 0.160$ ; 0.283; 0.263 and 0.744, respectively) and AP angulation ( $p = 0.996$ , 0.943, 0.816 and 0.237, respectively) at each follow-up period between female and male patients. We did not find any correlation between age and varus-valgus and AP angulation at the follow-up views.

**Conclusion:** We demonstrated that closed reduction and cast immobilization is an effective treatment method for Colles, SH type II, and Torus/Buckle distal radius fractures.

**Keywords:** Pediatric distal radius fractures, Colles fractures, Torus/Buckle fractures, SH type II fractures.

**Amaç:** Pediatrik distal radius kırıklarında konservatif tedavinin (kapalı redüksiyon ve alçı immobilizasyonu) sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya distal radius kırığı olan ve acil servis şartlarında kapalı redüksiyon ve alçı immobilizasyonu uygulanan, yaşları 3 ila 16 arasında olan toplam 138 pediatrik hasta dahil edildi. Kapalı redüksiyon sırasında hastaların ortalama yaşı  $11.47 \pm 3.60$  (aralık: 3-16) yıl idi. Hastaların yaş, cinsiyet, kırık sınıflandırması, taraf ve yaralanma mekanizmaları tarandı. Ayrıca, radius distal uç kırığı olan pediatrik hastaların 1., 2., 4. ve 6. hafta takiplerindeki deplasman ve açılma verileri PACS entegre hastane bilgi yönetim sisteminden kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri ve radyografik redüksiyon kaybı değerlendirildi.

**Bulgular:** Elli hasta kadın, seksen sekiz hasta erkekti. Otuz bir hastada (%22.5) redüksiyon kaybı vardı. 1., 2., 4. ve 6. hafta takip görüntülemelerinde Colles kırıklarının; SH Tip-2 ve Torus/Buckle kırıklarına göre AP (Sırasıyla  $p < 0.001$ ;  $< 0.001$ ;  $< 0.001$  ve  $< 0.001$ ) ve lateral plandaki (Sırasıyla  $p = 0.013$ ;  $< 0.001$ ;  $< 0.001$  ve  $< 0.001$ ) açılmaları anlamlı olarak daha yüksekti. Tüm takip döneminde kadın ve erkek hastalar arasındaki varus-valgus deformitesi (Sırasıyla  $p = 0.160$ ; 0.283; 0.263 ve 0.744) ve AP angulasyonu (Sırasıyla  $p = 0.996$ ; 0.943; 0.816 ve 0.237) açısından anlamlı bir fark yoktu. Takip görüntülemelerinde yaş ile varus-valgus ve AP angulasyonu arasında bir korelasyon yoktu.

**Sonuç:** Kapalı redüksiyon ve alçı immobilizasyonunun, Colles, SH Tip II ve Torus/Buckle distal radius kırıkları için etkili bir tedavi yöntemi olduğunu gösterdik.

**Anahtar Kelimeler:** Pediatrik radius distal uç kırıkları, Colles kırıkları, Torus/Buckle kırıkları, SH tip II kırıkları.



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Ankara University, School of Medicine, Department of Public Health and Epidemiology, ANKARA, TÜRKİYE  
**Phone / Tel:** 05057792642

**Received / Geliş Tarihi:** 17.07.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0003-3880-4779, <sup>2</sup>0000-0002-7675-1391

**Dr. Caner BAYSAN**

of Public Health and Epidemiology, ANKARA, TÜRKİYE  
**E-mail / E-posta:** canerbaysan@gmail.com

**Accepted / Kabul Tarihi:** 20.03.2020

<sup>3</sup>0000-0002-2292-922X

## INTRODUCTION

Fractures involving the distal radius are commonly seen in children (1). Treatment of these injuries may vary from simple casting and radiographic follow-up to urgent reduction and surgical fixation. Generally, these fractures can be successfully managed with closed reduction and short arm casting. However, surgical fixation may also be required. Many studies have investigated optimal treatment methods concerning these fracture patterns (2-4). Nonetheless, the management of these injuries tends to differ quite significantly among clinicians. Recently published data question long-held principles of non-operative management for distal radius fractures in children (5, 6). Higher displacement degrees and angulations are more tolerable in pediatric patients due to the higher ability of remodeling in younger patients and the proximity of the fracture line to distal radial physis (7). The management of these fractures depends on the age of patients, degree of displacement, and type of fracture (8). However, treatment of these injuries differs significantly among clinicians. Closed reduction and cast immobilization has high success rate in pediatric distal radius fractures is our hypothesis.

We evaluated our outcomes of closed reduction and cast immobilization in the pediatric distal radius fractures. We performed immediate closed reduction and cast immobilization for pediatric patients with distal radius fractures. We aimed to assess the outcomes of conservative treatment (closed reduction and cast immobilization) in the management of pediatric distal radius fractures.

## MATERIALS AND METHODS

This study was approved by the local ethics committee (*Kırıkkale University Non-Interventional Research Ethics Committee, 10.06.2020-*

*2020.06.07*). Two hundred ten pediatric radial fractures were admitted to our clinic between October 2015 and March 2020. A total of 138 pediatric patients aged 3 to 16 years who sustained a Colles fracture, distal radius Salter Harris type II fracture (SH type II), and distal radius Torus/Buckle fracture and underwent closed reduction and cast immobilization were included in this retrospective study (Figure 1, 2 and 3). Patients with open fractures, pathological fractures, fractures requiring acute surgical intervention, and inadequate or absent of radiological data were excluded.

Patients' data were obtained from hospital information management system. Age, gender, classification of fracture, side, and mechanism of injury were documented. In addition, displacement and angulation data were recorded from PACS integrated hospital information management system. We evaluated demographic characteristics of patients and radiographic loss of reduction. Loss of reduction was defined as a change of more than 10° of angulation on anteroposterior (AP) or lateral views of follow-up X-rays (9). All radiographic measurements were performed on the PACS system by the same expert.

### *Statistical Analysis*

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) for Windows was used for the statistical analysis of the research data. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) to determine whether they were normally distributed. Descriptive statistics related to categorical variables were shown as numbers and percentages, and those associated with numerical variables were presented as mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values. As varus-valgus and anteroposterior angulation

degrees were not normally distributed, the Kruskal-Wallis tests were conducted to compare these parameters and the ordinal variables among fracture types. The Mann-Whitney U test was used to compare the mean deformity angles at each follow-up period by gender. The Pearson Chi-square test was used to compare loss of reduction by fracture type, gender, and mechanism of injury. A significance level of 0.05 was set ( $p < 0.05$  if there was a significant difference;  $p > 0.05$  if no significant difference was stated).

## RESULTS

The mean age of patients at the time of close reduction was  $11.47 \pm 3.60$  (range, 3-16) years. A total of 50 patients were female, whereas 88 patients were male. Overall, 132 patients (95.7%) presented with fall from a standing height as the mechanism of injury. Thirty-one patients (22.5%) had loss of reduction. Details of patients' characteristics are summarized in Table 1.

The mean varus-valgus angulation was  $1.71 \pm 3.27$  at the first week,  $2.17 \pm 3.96$  at the second week,  $1.95 \pm 3.79$  at the fourth week, and  $6.65 \pm 5.97$  at the sixth week. In addition, the mean AP angulation was  $6.54 \pm 7.87$ ,  $6.89 \pm 5.17$ ,  $7.05 \pm 5.56$ , and  $1.61 \pm 3.37$ , respectively. There was no significant difference between female and male patients in terms of varus-valgus deformity at each follow-up period ( $p = 0.160$ ,  $0.283$ ,  $0.263$ , and  $0.744$ , respectively). The difference of AP angulation between female and male patients was also not significant at each follow-up period ( $p = 0.996$ ;  $0.943$ ;  $0.816$  and  $0.237$ , respectively). Details of deformity by gender are given in Table 2.

Colles fractures had significantly higher varus-valgus deformity than SH type-2 and Torus/Buckle fractures at the first, second, fourth, and sixth weeks follow-up views ( $p < 0.001$ ;  $< 0.001$ ;  $< 0.001$  and  $< 0.001$ , respectively). Colles fractures had also

significantly higher AP angulation than SH type-2 and Torus/Buckle fractures at each follow-up views ( $p = 0.013$ ;  $< 0.001$ ;  $< 0.001$  and  $< 0.001$ , respectively).

**Table 1:** Demographic characteristics of patients

	n (%) <sup>*</sup>
<b>Sex</b>	
Male	88 (63.8)
Female	50 (36.2)
<b>Age, n=138</b>	
Mean $\pm$ SD	$11.47 \pm 3.60$
Median (Min-Max)	13 (3-16)
<b>Classification</b>	
Colles	33 (23.9)
SH-Type 2	27 (19.6)
Torus/Buckle	78 (56.5)
<b>Side, n=65 n (%)</b>	
Right	60 (43.5)
Left	78 (56.5)
<b>Loss of reduction</b>	
No	107 (77.5)
Yes	31 (22.5)
<b>Etiology</b>	
Fall from standing height	132 (95.7)
Motor vehicle accident	4 (2.9)
Fall from bicycle	1 (0.7)
Crush injury	1 (0.7)
Total	138 (100)

(\*Column Percentage, Salter Harris; SH, Closed reduction; CR)

There was no significant difference between SH type-2 and Torus/Buckle fractures in terms of varus-valgus deformity ( $p = 0.457$ ;  $0.212$ ;  $0.280$ ;  $0.106$ , respectively) and AP angulation ( $p = 0.432$ ;  $0.482$ ;  $0.281$ ;  $0.113$ , respectively). Details of mean angulation degrees by fracture type are given in Table 3. Colles fractures had higher loss of reduction rates than SH type-2 and Torus/Buckle

fractures at the sixth week follow-up views. Details of loss of reduction are summarized in Table 4. We did not find any correlation between age and varus-valgus angulation at the follow-up views (p=0.756; 0.898; 0.701 and 0.261, respectively).

There was also no correlation between age and AP angulation at each follow-up views (p=0.108; 0.060; 0.210 and 0.656, respectively).

**Table 2:** The mean deformity angles at each follow-up period by gender

	Mean ±SD	Median (Min-Max)	Mean ±SD	Median (Min-Max)	p
1 <sup>st</sup> week, n=138					
Varus-valgus	2.01 ± 3.47	0 (0 – 13.8)	1.16 ± 2.86	0 (0 - 13.9)	0.160
Antero-posterior angulation	6.85 ± 9.29	5.83 (0 - 80)	5.99 ± 4.4	5.95 (0 – 16.9)	0.996
2 <sup>nd</sup> week, n=138					
Varus-valgus	2.61 ± 4.48	0 (0 - 16.9)	1.41 ± 2.69	0 (0 - 12.3)	0.283
Antero-posterior angulation	6.94 ± 5.42	6.05 (0 - 23)	6.81 ± 4.76	6.3 (0 – 19.7)	0.943
4 <sup>th</sup> week, n=138					
Varus-valgus	2.35 ± 4.35	0 (0 - 16)	1.25 ± 2.43	0 (0 - 9.8)	0.263
Antero-posterior angulation	7.21 ± 5.77	5.7 (0 – 26.6)	6.77 ± 5.22	5.85 (0 – 19.8)	0.816
6 <sup>th</sup> week, n=138					
Varus-valgus	6.76 ± 5.99	5 (0 – 27.2)	6.45 ± 5.97	5 (0 - 25.8)	0.744
Antero-posterior angulation	1.84 ± 3.67	0 (0 – 15.6)	1.21 ± 2.74	0 (0 - 14)	0.237

<sup>1</sup>Mann-Whitney U Test

**Table 4:** Details of loss of reduction by fracture type, gender and mechanism of injury

Loss of Reduction	Yes n (%)*	No n (%)*	p value
Classification			
Colles	17 (51.5)	16 (48.5)	<0,001
SH-Type 2	4 (14.8)	23 (85.2)	
Torus/Buckle	10 (12.8)	68 (87.2)	
Gender			
Male	20(22,7)	68(77,3)	0,922
Female	11(22)	39(78)	
Mechanism of Injury			
Fall from standing height	30(22,7)	102(77,3)	0,897
Motor vehicle accident	1(25)	3(75)	
Fall from bicycle	0(0)	1(100)	
Crush injury	0(0)	1(100)	

<sup>3</sup>Pearson Chi-Square, \*Row percentage



**Table 3:** Details of deformity angles at each follow-up period by fracture types

	Colles n=33		SH-Type 2 n=27		Torus/Buckle n=78		p value
	Mean ±SD	Median (Min-Max)	Mean ±SD	Median (Min-Max)	Mean ±SD	Median (Min-Max)	
1 <sup>st</sup> week, n=138							
Varus-valgus	4,82±4,39	4,3(0-13,9)	0,49±1,66	0(0-8,2)	0,81±2,16	0(0-12,7)	<0,001
Antero-posterior angulation	8,32±5,46	7,6(0-25,1)	5,15±5,1	4(0-17,8)	6,27±9,32	5,4(0-80)	0,013
2 <sup>nd</sup> week, n=138							
Varus-valgus	5,52±4,76	4,8(0-15,2)	0,91±3,36	0(0-16,9)	1,2±2,89	0(0-14,2)	<0,001
Antero-posterior angulation	10,64±5,76	9,8(0-23)	5,46±5,37	4,4(0-20,5)	5,8±4,02	5,4(0-17,5)	<0,001
4 <sup>th</sup> week, n=138							
Varus-valgus	5,57±5,31	4,5(0-16)	0,65±2,21	0(0-10,7)	0,88±2,21	0(0-10,3)	<0,001
Antero-posterior angulation	12,17±6,52	12,9(0-26,6)	5,02±4,81	4,6(0-16,3)	5,59±3,82	5,3(0-16)	<0,001
6 <sup>th</sup> week, n=138							
Varus-valgus	11,82±7,42	11,3(0-27,2)	4,28±4,79	3(0-15,8)	5,28±4,17	4,55(0-19,8)	<0,001
Antero-posterior angulation	4,63±4,58	3,2(0-15,6)	0,45±1,99	0(0-10,2)	0,73±2,23	0(0-14)	<0,001

(Salter Harris; SH, <sup>2</sup>Kruskall Wallis Test)



**Figure 1:** Pre- and post-reduction Colles fracture



**Figure 2:** Pre- and post-reduction Salter Harris type II fracture



**Figure 3:** Pre- and post-reduction Torus/Buckle fracture

## DISCUSSION

Pediatric distal radius fractures have a substantial capacity to remodel due to proximity to the distal radial physis. Thus, conservative treatment of pediatric distal radius fractures is reported to have low rates of nonunion. However, loss of reduction remains one of the major complications of these fractures (10,11). The majority of the studies have assessed immobilization methods of distal radius fractures; however, there are few studies evaluating loss of reduction (12,13). Therefore, the treatment of pediatric distal radius fractures is still controversial. In this study, we demonstrated that closed reduction and cast immobilization is a viable option for initial management of pediatric distal radius fractures with an overall 23.9% loss of reduction.

The purpose of treatment is to provide adequate immobilization to maintain the reduction within acceptable degrees until the child's bone can heal and remodel (14). There are guidelines that have been set for acceptable postreduction angulation and displacement that can be corrected by remodeling (11). Crawford et al. demonstrated that a short arm fiberglass cast gently molded to correct only angulation is an adequate and effective method of treatment in overriding pediatric distal radial fractures. It is well documented that these fractures have a substantial capacity to remodel due to proximity to the physis (15-17). Dittmer et al. reported that the sugar-tong splint is a viable option for initial immobilization of pediatric forearm fractures with an overall 38% loss of reduction. Similarly, we found that closed reduction and cast immobilization had lower rates (23.9%) of loss of reduction. However, none of them underwent surgical treatment.

Nietosvaara et al. stated that 14% patients with SH type I and SH type II fractures healed with at least 10° angulation (18). In another study, Houshian et al.

reported that 63 patients (74%) who underwent an initial closed reduction had 10° (range, 2°-22°) median angulation at time of healing. Yet, 86% of fractures in this study had completely remodeled (19). However, Luscombe et al. reported that each of the 22 SH type II fractures was anatomically reduced without the use of K-wires, and no displacement occurred during the healing period (20). We also found that 8 patients (29.6%) with SH type II fracture had at least 10° angulation at the first week views, while 4 patients with SH type II fracture had loss of reduction at sixth week follow-up views and 4 fractures were remodeled. There was also no significant difference between SH type II fractures and Torus/Buckle fractures in terms of loss of reduction. This difference may result from the accuracy of the initial reduction and initial complete displacement of the radius.

The limitations of this study include its retrospective nature, which has an increased possibility that some episodes might have been missed. The sample size was small. However, we are confident that it is representative of the population of pediatric patients with distal radial fractures. A 3-point index could be used to assess the molding of our sugar-tong splints, which has been associated with possible loss of reduction (14). Finally, further studies with larger participants are needed to support qualification of conservative treatment in the management of pediatric distal radius fractures.

We demonstrated that closed reduction and cast immobilization is a viable option for initial management of pediatric distal radius fractures with an overall 23.9% loss of reduction. We highly recommend conservative treatment as initial treatment option for Colles, SH type II, and Torus/Buckle distal radius fractures.

*Funding:* The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

*Conflict of Interest:* There is not any conflict of interest regarding the submission and publication of this manuscript and its' potential implications.

*Informed Consent to Participate:* Not applicable.

*Availability of Data and Materials:* The data and materials are available from the medical records department of the research hospital of our University. The datasets used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

*Ethics Committee Approval:* Kırıkkale University Non-Interventional Research Ethics Committee, 10.06.2020-2020.06.07.

## REFERENCES

1. Alemdaroglu KB, Iltar S, Cimen O, Uysal M, Alagoz E, Atlihan D. Risk factors in redisplacement of distal radial fractures in children. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(6):1224-30.
2. Kropman RH, Bemelman M, Segers MJ, Hammacher ER. Treatment of impacted greenstick forearm fractures in children using bandage or cast therapy: a prospective randomized trial. *J Trauma.* 2010;68(2):425-8.
3. Shah AS, Lesniak BP, Wolter TD, Caird MS, Farley FA, Vander Have KL. Stabilization of adolescent both-bone forearm fractures: a comparison of intramedullary nailing versus open reduction and internal fixation. *J Orthop Trauma.* 2010;24(7):440-7.
4. Smith VA, Goodman HJ, Strongwater A, Smith B. Treatment of pediatric both-bone forearm fractures: a comparison of operative techniques. *J Pediatr Orthop.* 2005;25(3):309-13.
5. Miller BS, Taylor B, Widmann RF, Bae DS, Snyder BD, Waters PM. Cast immobilization versus percutaneous pin fixation of displaced distal radius fractures in children: a prospective, randomized study. *J Pediatr Orthop.* 2005;25(4):490-4.

6. Ravier D, Morelli I, Buscarino V, Mattiuz C, Sconfienza LM, Spreafico AA et al. Plaster cast treatment for distal forearm fractures in children: which index best predicts the loss of reduction? *J Pediatr Orthop B*. 2020;29(2):179-86.
7. Vopat ML, Kane PM, Christino MA, Truntzer J, McClure P, Katarincic J et al. Treatment of diaphyseal forearm fractures in children. *Orthop Rev (Pavia)*. 2014;6(2):5325.
8. Franklin CC, Robinson J, Noonan K, Flynn JM. Evidence-based medicine: management of pediatric forearm fractures. *J Pediatr Orthop*. 2012;32 Suppl 2:131-4.
9. Dittmer AJ, Molina Dt, Jacobs CA, Walker J, Muchow RD. Pediatric Forearm Fractures Are Effectively Immobilized With a Sugar-Tong Splint Following Closed Reduction. *J Pediatr Orthop*. 2019;39(4):245-7.
10. Noonan KJ, Price CT. Forearm and distal radius fractures in children. *J Am Acad Orthop Surg*. 1998;6(3):146-56.
11. Rockwood CA BJ, Kasser JR. Rockwood and Wilkins' Fractures in Children. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2010: xiii, 1076.; 2010.
12. Goldstein RY, Otsuka NY, Egol KA. Re-displacement of extraphyseal distal radius fractures following initial reduction in skeletally immature patients--can it be prevented? *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71(2):132-7.
13. Edmonds EW, Capelo RM, Stearns P, Bastrom TP, Wallace CD, Newton PO. Predicting initial treatment failure of fiberglass casts in pediatric distal radius fractures: utility of the second metacarpal-radius angle. *J Child Orthop*. 2009;3(5):375-81.
14. Levy J, Ernat J, Song D, Cook JB, Judd D, Shaha S. Outcomes of long-arm casting versus double-sugar-tong splinting of acute pediatric distal forearm fractures. *J Pediatr Orthop*. 2015;35(1):11-7.
15. Crawford SN, Lee LS, Izuka BH. Closed treatment of overriding distal radial fractures without reduction in children. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(3):246-52.
16. Friberg KS. Remodelling after distal forearm fractures in children. II. The final orientation of the distal and proximal epiphyseal plates of the radius. *Acta Orthop Scand*. 1979;50(6 Pt 2):731-9.
17. Friberg KS. Remodelling after distal forearm fractures in children. III. Correction of residual angulation in fractures of the radius. *Acta Orthop Scand*. 1979;50(6 Pt 2):741-9.
18. Nietosvaara Y, Hasler C, Helenius I, Cundy P. Marked initial displacement predicts complications in physeal fractures of the distal radius: an analysis of fracture characteristics, primary treatment and complications in 109 patients. *Acta Orthop*. 2005;76(6):873-7.
19. Houshian S, Holst AK, Larsen MS, Torfing T. Remodeling of Salter-Harris type II epiphyseal plate injury of the distal radius. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(5):472-6.
20. Luscombe KL, Chaudhry S, Dwyer JS, Shanmugam C, Maffulli N. Selective Kirschner wiring for displaced distal radial fractures in children. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2010;44(2):117-23.

## A NOVEL AND SEMIAUTOMATED ASSAY FOR THIOL OXIDATIVE STRESS INDEX: TOSI

*Tiyol Oksidatif Stres İndeksi için Yeni ve Yarı-Otomatik Bir Test: TOSİ*

Salim NEŞELİOĞLU<sup>1</sup>, Almila ŞENAT<sup>2</sup>, Esra FIRAT OĞUZ<sup>3</sup>, Murat ALIŞIK<sup>4</sup>,  
Özcan EREL<sup>5</sup>

<sup>1,2,5</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>3</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

<sup>4</sup>Abant İzzet Baysal Üninersitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D., BOLU. TÜRKİYE

### ABSTRACT

### ÖZ

**Objective:** The aim of the study is to develop a new and automated method determining irreversible and reversible thiol oxidation products which are formed by the exposure of the plasma to oxidation and to measure the resistance of thiol groups to oxidation.

**Material and Methods:** The method is based on thiol-disulphide homeostasis measurement of plasma thiol groups before and after exposure to oxidative stress. According to the measurements, the levels of reversible thiol oxidation products (RTOP), irreversible thiol oxidation products (ITOP), and thiol oxidative stress index (TOSI=ITOP/RTOP) were determined.

**Results:** Plasma levels of ITOP were 24.02±12.1 µmol/L, levels of RTOP were 26.68±14.96 µmol/L and TOSI was 0.67±0.60 in the healthy control group. The level of ITOP of patients with lung and colon cancer were found to be significantly higher than the control group, while the level of RTOP was found to be significantly lower. When the parameter of TOSI which was used to determine the direction of the balance was examined, it was observed that the formation of ITOP was more dominant in both colon and lung cancer patients when compared to the control group.

**Conclusion:** Practical, inexpensive and semi-automatic spectrophotometric RTOP, ITOP and TOSI tests, developed by us for the first time, can be used to investigate many diseases associated with oxidative stress.

**Keywords:** Irreversible thiol oxidation products, reversible thiol oxidation products, thiol

**Amaç:** Çalışmanın amacı, plazmanın oksidasyona maruz kalmasıyla oluşan geri dönüşümsüz ve geri dönüşümlü tiyol oksidasyon ürünlerini belirleyen yeni ve otomatik bir yöntem geliştirmek ve tiyol gruplarının oksidasyona direncini ölçmektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Yöntem, oksidatif strese maruz kalmadan önce ve sonra plazma tiyol gruplarının tiyol-disülfid homeostaz ölçümüne dayanmaktadır. Ölçümlere göre, geri dönüşümlü tiyol oksidasyon ürünleri (RTOP), geri dönüşümsüz tiyol oksidasyon ürünleri (ITOP) ve tiyol oksidatif stres indeksi (TOSİ=ITOP/RTOP) seviyeleri belirlenmiştir.

**Bulgular:** Sağlıklı kontrol grubunda ITOP plazma düzeyleri 24.02±12.1 µmol/L, RTOP düzeyleri 26.68±14.96 µmol/L ve TOSI düzeyleri 0.67±0.60 olarak bulunmuştur. Akciğer ve kolon kanseri olan hastaların ITOP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken RTOP düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Dengenin yönünü belirlemek için kullanılan TOSI parametresi incelendiğinde, ITOP oluşumunun hem kolon hem de akciğer kanserinde kontrol grubuna göre daha baskın olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** İlk defa geliştirdiğimiz pratik, ucuz ve yarı otomatik spektrofotometrik RTOP, ITOP ve TOSI testleri; oksidatif stres ile ilişkili birçok hastalıkta araştırılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Geri dönüşümlü tiyol oksidasyon ürünleri, geri dönüşümsüz tiyol oksidasyon ürünleri, tiyol



**Correspondence / Yazışma Adresi:**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

**Phone / Tel:** 05067876245

**Received / Geliş Tarihi:** 14.01.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-0974-5717, <sup>2</sup>0000-0002-5806-562X  
<sup>5</sup>0000-0002-2996-3236

**Dr. Salim NEŞELİOĞLU**

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., Çankaya, ANKARA, TÜRKİYE

**E-mail / E-posta:** salim\_neselioglu@hotmail.com

**Accepted / Kabul Tarihi:** 25.08.2020

<sup>3</sup>0000-0002-8147-5379, <sup>4</sup>0000-0003-0434-3206

## INTRODUCTION

Albumin and other plasma proteins represent a large part of plasma thiol pool while low molecular weight thiols including cysteine, cysteinyl-glycine, glutathione, homocysteine, and  $\gamma$ -glutamylcysteine form a small part of thiol pool in human plasma (1). Thiol groups (RSH) can undergo oxidation reaction via oxidants and form both reversible thiol oxidation products (RTOP) and irreversible thiol oxidation products (ITOP) such as disulfide, sulfenic acid, sulfinic acid and sulfonic acid. RTOP is a dynamic oxidation product (e.g. disulphide) and can be reduced again to thiol groups via antioxidants in the body, thereby the thiol-disulfide balance is maintained (2-4). The dynamic thiol-disulfide homeostasis plays a critical role in the mechanisms of transcription and cellular signal transduction in the regulation of antioxidant defense, detoxification, apoptosis, and regulation of enzyme activities (5). Abnormal thiol-disulfide homeostasis play a significant role in pathogenesis of diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cancer, ankylosing spondylitis, chronic renal failure, AIDS, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis and liver diseases (6-15). On the other hand, it is remarkable that irreversible oxidation of protein cysteine that contains thiol groups has remained relatively unstudied (2). ITOP represents permanent oxidative damage of thiol groups. For instance, sulfinic acids are produced when the sulfur atom of a sulfenic acid is oxidised by taking two-electrons (16). Furthermore, the ratio of the reversible (RTOP) and irreversible (ITOP) oxidation products of the thiol groups (RTOP / ITOP) is named as thiol oxidative stress index (TOSI). TOSI is defined to determine the direction of oxidation balance.

Plasma thiol levels are most commonly measured by the conventional Ellman Reactive (DTNB). This compound is stoichiometrically reduced with free thiol groups. The resulting 5-thionitrobenzoic acid is measured at 412 nm (17, 18). Several recent studies

have shown that native thiol and disulfide levels of plasma low molecular weight thiol compounds are determined using HPLC, capillary electrophoresis and bioluminescence systems. But these sophisticated systems can measure structural disulphide bonds, while it cannot measure the level of functional and dynamic thiol-disulfide homeostasis in plasma (19-22).

The aim of the study is to develop a new and automated method determining irreversible and reversible thiol oxidation products (ITOP, RTOP) which are formed by the exposure of the plasma to oxidation and to measure the resistance of thiol groups to oxidation. These oxidation products were measured using the thiol-disulfide homeostasis measurement method that was previously published by Erel&Neselioglu (18).

## MATERIALS AND METHODS

### *Chemicals*

Hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB), ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), sodium borohydride, Tris (hydroxymethyl) aminomethane (Trizma), methanol and formaldehyde manufactured by Sigma-Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI) and Merck Co. (Darmstadt, Germany) were used. All chemicals were ultrapure grade, and type I reagent-grade deionized water was used.

### *Plasma Samples*

Venous blood samples were collected and plasma samples were separated from cells by centrifugation at  $1500\times g$  for 10 min. The samples were immediately stored at  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . The study was approved by the local ethics committee (*Yıldırım Beyazıt University Ethics Committee of Clinical Research, 03.09.2014-138*).

### *Apparatus*

A Shimadzu UV-1800 spectrophotometer (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) with a temperature



controlled cuvette holder and an automated analyzer (Cobas c501, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) were used.

#### Assay

The newly developed method is based on thiol-disulphide homeostasis measurement of plasma thiol groups before and after exposure to oxidative stress (18). Determination of thiol-disulfide homeostasis is performed by direct measurement of native thiol (-SH) and total thiol (-SH + -S-S) levels. Also, the level of disulfide, another component of homeostasis, is obtained by calculating the half of the difference between the total thiol and the native thiol levels.

#### Total Thiol and Native Thiol Measurement

Reversible disulphide bonds in the sample are reduced to functional thiol groups by NaBH<sub>4</sub>. The unused NaBH<sub>4</sub> remnants are completely removed by formaldehyde. Formaldehyde prevents the extra reduction of the DTNB by NaBH<sub>4</sub>. Thus, the total thiol content of the sample is measured using modified Ellman reagent. Simultaneously-measured native thiol content is subtracted from the total thiol content and half of the obtained difference gives the disulphide bond amount which is a reversible thiol oxidation product (Table1)(18).

**Table 1:** Automated measurements of total thiol and native thiol concentrations

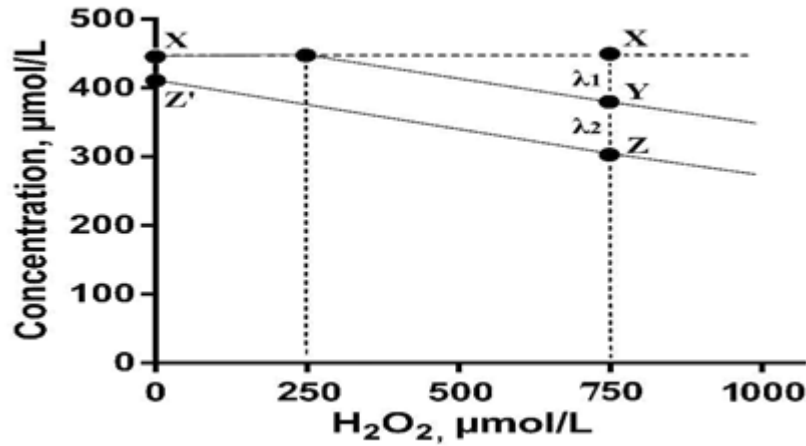
	Volume	Reagent content
Sample	10 µL	Blood plasma
Reagent 1' (R1')	10 µL	NaBH <sub>4</sub> , 10 mM
Reagent 1 (R1)	10 µL	NaCl, 10 mM
Reagent 2 (R2)	110 µL	6.7 mM formaldehyde and 10 mM EDTA in tris buffer, 0.1 M, pH: 8.2
Reagent 3 (R3)	10 µL	10 mM DTNB in methanol
Wavelength		415 nm
Reading point		End-point
Calibration type		Linear (Mercaptoethanol)

R1 is reagent 1 of native thiol; R1' is reagent 1 of total thiol; R2 and R3 are common reagents of both native thiol and total thiol.

#### The New Assay

In the new method, the sample is divided into two portions. In the first portion, native and total thiol levels are measured according to thiol-disulphide homeostasis measurement method. In the second

portion, after exposed to oxidative stress, native and total thiol levels are measured again. Then, the value of the oxidized sample is subtracted from the value of the unoxidized sample. Thus, RTOP, ITOP and TOSI levels could be calculated (Figure 1, Table 2).



**Figure 1:** Design of measurements made before and after exposure of the sample to oxidative stress

**Table 2:** Identification of new parameters reflecting resistance to oxidative stress of thiol groups

	Explanation
X point	Total thiol [-SH+Reversible thiol oxidation products] (0 µM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , baseline)
Y point	Total thiol [-SH+Reversible thiol oxidation products] (750 µM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Z point	Native thiol [-SH] (750 µM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Z' point	Native thiol [-SH] (0 µM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , baseline)
[X]-[Y]=λ <sub>1</sub>	Irreversible thiol oxidation products (ITOP)
[Y]-[Z]=λ <sub>2</sub>	Reversible thiol oxidation products (RTOP)
λ <sub>1</sub> / λ <sub>2</sub>	Thiol oxidative stress index (TOSI)

#### Measurement Steps

*Measurements: Before the application of oxidative stress to the plasma*

Native thiol (Z' point in Figure 1) and total thiol (X point in Figure 1) concentrations of plasma are detected before exposure to oxidative stress (18).

*Measurements: After the application of oxidative stress to the plasma*

The sample was exposed to oxidative stress for 15 minutes by adding 750 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (final concentration

in the sample). After that, native thiol (Z point in Figure 1) and total thiol (Y point in Figure 1) concentrations were measured.

#### Identification and Graphical Display of Rtop, Itop and Tosi Levels

The measured values were plotted as oxidant (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) concentration on the x-axis and thiol concentration on the y-axis (Figure 1). Thus, it was determined both RTOP and ITOP levels and the thiol oxidative stress index (TOSI) obtained by the ratio of these two values (Table2).

**Table 3:** The level of ITOP, RTOP, and TOSI of the healthy control group and patients with lung cancer and colon cancer

	Control group	Lung cancer	$p^1$ value	Colon cancer	$P^2$ value
<b>ITOP</b>	24.02±12.1	44.31±27.77	0.036*	75.51±45.87	<0.001*
<b>RTOP</b>	26.68±14.96	16.84±10.90	0.022*	9.07±7.10	<0.001*
<b>TOSI</b>	0.67±0.60	3.21±2.77	0.029*	4.95±2.90	0.043*

$p^1$  value: Control and lung cancer were compared;  $p^2$  value: Control and colon cancer were compared

\* Indicates a significant statistical difference with  $p < 0.05$

*Statistical Analyses:* The data were evaluated using visual (histograms) and statistical methods (Shapiro-Wilktest) to determine whether the data were normally distributed. Descriptive analyses were presented using mean and standard deviation (mean  $\pm$  SD) for the normally distributed variables. As the data were normally distributed, independent sample t-tests and one-way ANOVA were conducted to compare the parameters among groups. In all analyses, a p-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant. SPSS software Ver. 22.0 was used for statistical calculations (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

## RESULTS

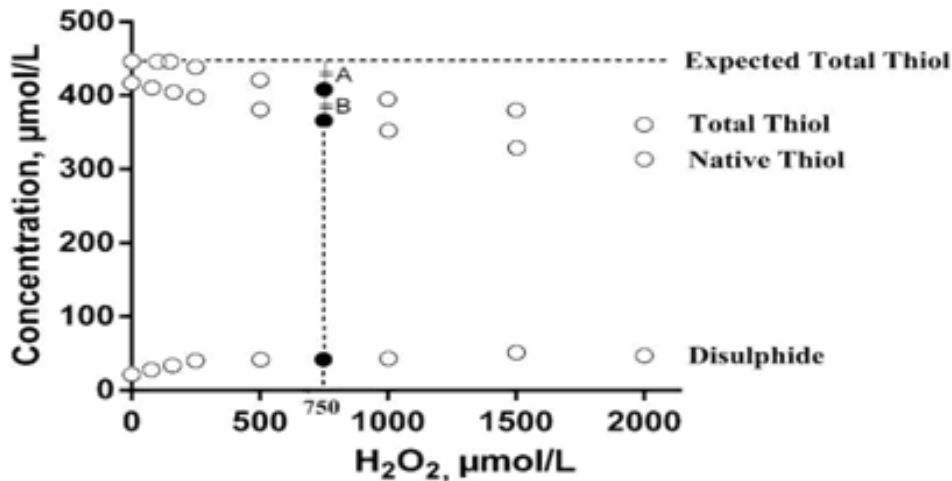
We identified a new test cluster containing X, Y, Z, Z',  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  and  $\lambda_1/\lambda_2$  parameters in the method. This test cluster was obtained by using measured native thiol, total thiol, and reversible thiol oxidation product (disulphide) levels before and after exposure to oxidative stress.

The expose of samples to oxidation

Each of plasma samples was aliquoted into two tubes. Native and total thiol levels were measured as baseline values in the first aliquot. Simultaneously, the sample in the second aliquot was exposed to oxidative stress, and the levels of native and total thiol were measured again. The values of the oxidized sample were subtracted from baseline values of the sample. Thus, new parameters have been determined (Table 2, Figure 1).

Optimization of concentration and application time of  $H_2O_2$

The optimization study was performed to determine optimum oxidant agent ( $H_2O_2$ ) concentration and duration of application. Native thiol and total thiol levels of the plasma pool were monitored by adding hydrogen peroxide at increasing concentrations. It was determined that the optimal concentration of oxidant is 750  $\mu M$  and the optimal duration of the application is 15 minutes (Figure 2).



**Figure 2:** The changes in native thiol, total thiol and reversible thiol oxidation product (Disulphide) concentrations of plasma pool by increasing the oxidant, hydrogen peroxide

#### Identification of New Test Cluster

The parameters reflecting resistance to applied oxidative stress of thiol groups were identified by measuring native thiol and total thiol as follows (Table 2, Figure 1).

**X Point:** It is described as measured total thiol level of the sample before exposing oxidation.

**Z' Point:** It is described as measured native thiol level of the sample before exposing oxidation

**Y Point:** It is described as measured total thiol level of the sample after exposing oxidation. This point was determined by measuring the total thiol levels after the sample was exposed to 750 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for 15 min.

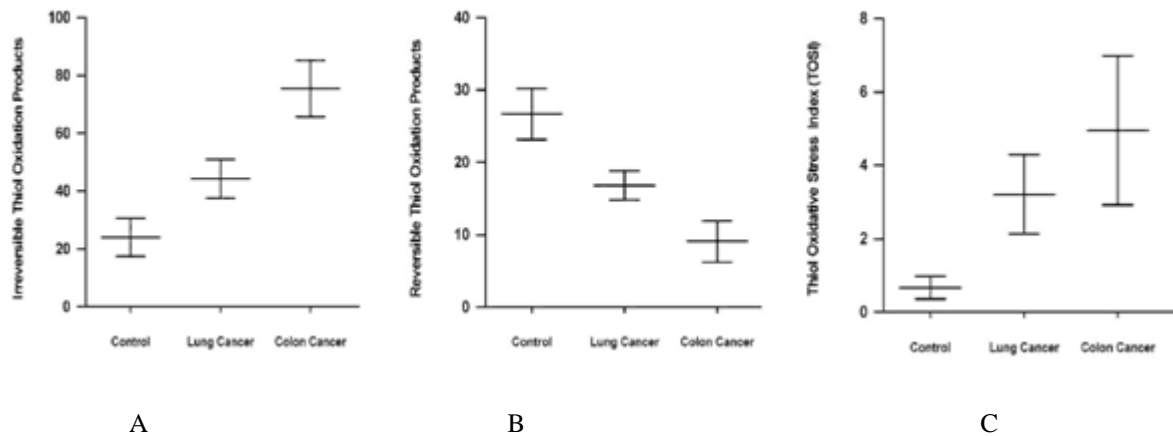
**Z Point:** It is described as measured native thiol level of the sample after exposing oxidation. This point was determined by measuring the native thiol levels after the sample was exposed to 750 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for 15 min.

$[X]-[Y]=\lambda 1=ITOP$ : It was determined by subtracting level of total thiol after exposure from the level of total thiol before exposure to hydrogen peroxide.

$[Y]-[Z]=\lambda 2=RTOP$ : It was determined by subtracting level of native thiol level from the level of total thiol of the sample exposed to hydrogen peroxide.

$[X]-[Y] / [Y]-[Z] = \lambda 1 / \lambda 2$ : This ratio was calculated by dividing level of ITOP by level of RTOP. It was termed as Thiol Oxidative Stress Index (TOSI) reflecting resistance to applied oxidative stress of plasma thiol groups.

The first clinical preliminary study experiments of the new method were performed using serum samples from patients with colon and lung cancer. Thirty-two healthy controls, 30 patients with lung cancer and 30 patients with colon cancer were included in this study. Gender, body mass index (BMI), and age of the healthy and cancer groups were not different significantly ( $p > 0.05$  for all groups). According to our first preliminary results; ITOP levels of the patients with lung and colon cancer were found to be significantly higher than the control group, while RTOP levels were found to be significantly lower. When the parameter of TOSI which is used to determine the direction of the balance was examined, it was observed that the formation of ITOP was more dominant in both colon and lung cancer when compared to the control group (Table 3).



**Figure 3:** Plasma ITOP (A), RTOP (B), and TOSI (C) levels ( $\pm\sigma M$ ) of patients with colon and lung cancer and healthy subjects

## DISCUSSION

Thiol groups can undergo oxidation reaction via oxidants and form both ITOP and RTOP such as disulfide, sulfenic acid, sulfinic acid, and sulfonic acid (4). Thiol-disulphide homeostasis tests were accomplished according to a recently developed method known as native thiol, total thiol and the parameters calculated using these two values. Simply, thiol levels and its reversible oxidation products can be measured in serum using this method. The results can be presented both separately and totally (18). Using the newly developed method, the level of ITOP can also be determined in addition to the parameters obtained by using thiol-disulphide homeostasis method. Thus, RTOP, ITOP and TOSI levels which constitute the plasma thiol profile were determined. While in the new method the first part of the sample was exposed to oxidative stress with  $H_2O_2$ , a natural oxidant that can oxidize protein thiols, the second part was not exposed (23). Native thiol and total thiol levels were measured simultaneously in both parts of the sample. As shown in Figure 1 and Table 2; RTOP and ITOP levels of the sample were determined by subtracting values of the oxidized sample from values of the non-oxidized sample measured at baseline. Also, the TOSI ratio was

calculated by dividing level of ITOP by level of RTOP. Optimal concentration and duration of the application according to optimization studies were established as  $750 \mu M H_2O_2$  and 15 min. The values obtained at the end of the optimization studies were determined according to a point in which they are approximately equal to each other ( $\lambda_1 \approx \lambda_2$ ) (Figure 2). Besides this, TOSI is a ratio obtained using ITOP and RTOP levels ( $TOSI = \lambda_1 / \lambda_2$ ) and is an index showing the resistance to the applied oxidative stress of the plasma thiol groups (Figure 1). Before hydrogen peroxide application, the native thiol (SH) level of the sample pool is the Z' point while the total thiol (SH + reversible thiol oxidation products) level is the X point. The difference between these two parameters is due to the amount of reversible thiol oxidation products. When the concentration of  $H_2O_2$  in the sample is increased, the native thiol concentration decreases linearly as expected (from Z' to Z). The total thiol level is linearly decreased at higher  $H_2O_2$  concentrations (from  $250 \mu M H_2O_2$  to Y), although it does not change up to the application of  $250 \mu M H_2O_2$  (from X to  $250 \mu M H_2O_2$ ). Therefore,  $H_2O_2$  administration at concentrations lower than  $250 \mu M$  causes RTOP to be formed, and sodium borohydride, a reductant chemical

used in total thiol test, can convert these RTOP into thiol groups. In other words, ITOP does not occur up to the application of 250  $\mu\text{M}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  (Table 2, Figure 1). However, as ITOP begin to form at higher  $\text{H}_2\text{O}_2$  concentrations ( $> 250 \mu\text{M}$ ), these irreversible products cannot be converted to thiol groups with sodium borohydride. Therefore, the total thiol level also decreases (from X to Y). Subtraction of the total thiol level (Y point) measured after 750  $\mu\text{M}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  administration from initially measured total thiol level (X point) of the serum pool gives the level of ITOP. After 750  $\mu\text{M}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  administration, subtraction of native thiol (Z point) level from the total thiol (Y point) level gives the level of RTOP. Thus, the level of ITOP, identified as  $\lambda_1$ , the level of RTOP, identified as  $\lambda_2$ , and the TOSI ( $\lambda_1/\lambda_2$ ) parameters were found. Namely, the levels of parameters reflecting resistance to applied oxidative stress of thiol groups were identified (Table 2, Figure 1). In many diseases, especially cancer diseases, the thiol homeostasis is affected (8, 24-27). According to our first preliminary results; ITOP levels of the patients with lung and colon cancer were found to be significantly higher than the control group, while RTOP levels were found to be significantly lower. When the parameter of TOSI which is used to determine the direction of the balance was examined, it was observed that the formation of ITOP was more dominant in both colon and lung cancer when compared to the control group (Table 3). Compared with the control group, ITOP in both diseases were significantly higher due to the oxidation of the thiol groups. This may be due to a decrease in the resistance to oxidation of thiol groups in cancer patients. The mechanisms underlying the resistance to an oxidative attack of particular cancer cells were highlighted in some studies. Also, it is shown that the effects of oxidative stress-based therapies go beyond local cytotoxicity, being propagated in the close vicinity and having even a systemic echo mediated by the immune response (28-30). This test cluster (TOSI, RTOP, and

ITOP) could make a contribution to clinical assessment according to our first preliminary findings in lung and colon cancers.

In conclusion, this new method demonstrates levels of reversible thiol oxidation products formed under mild oxidative stress conditions and irreversible thiol oxidation products formed under advanced oxidative stress conditions. In this way, the level of resistance to oxidation is determined in patients via thiol groups, the major antioxidant molecule in the plasma. Also, we foresee that this new method may be useful in assessing the clinical progression of the disease.

*Conflict of Interests:* Authors have no conflict of interest.

*Financial Disclosure:* There are no organizations financing the research.

*Ethics Committe Approval:* Yıldırım Beyazıt University Ethics Committe of Clinical Research, 03.09.2014-138.

## REFERENCES

1. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:244-53.
2. Poole LB. The basics of thiols and cysteines in redox biology and chemistry. *Free Radic Biol Med.* 2015;80:148-57.
3. Winther JR, Thorpe C. Quantification of thiols and disulfides. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(2):838-46.
4. Hamann MJ. Irreversible oxidation of protein cysteine residues. *Retrospective Theses and Dissertations.* 2002:1-144.
5. Nemmiche S. Oxidative Signaling Response to Cadmium Exposure. *Toxicol Sci.* 2017;156(1):4-10.
6. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel O et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the



- factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51(1):47-51.
7. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, Cetin M, Cicekcioglu H, Neselioglu S et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med*. 2015;33(11):1567-71.
  8. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep*. 2016;21(5):197-203.
  9. Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, Neselioglu S, Erel O, Tunc SE et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(3):187-92.
  10. Wlodek PJ, Smolenski OB, Chwatko G, Iciek MB, Milkowski A, Bald E et al. Disruption of thiol homeostasis in plasma of terminal renal failure patients. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1-2):137-45.
  11. Sbrana E, Paladini A, Bramanti E, Spinetti MC, Raspi G. Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis*. 2004;25(10-11):1522-9.
  12. Vural G, Gumusyayla S, Bektas H, Deniz O, Alisik M, Erel O. Impairment of dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson's disease and its relationship with clinical stage of disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;153:50-5.
  13. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr*. 2016;28(6):315-20.
  14. Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Bella R, Butterfield DA, Calvani M et al. Disruption of thiol homeostasis and nitrosative stress in the cerebrospinal fluid of patients with active multiple sclerosis: evidence for a protective role of acetylcarnitine. *Neurochem Res*. 2003;28(9):1321-8.
  15. Asil M, Dertli R, Biyik M, Yolacan R, Erel O, Neselioglu S et al. Dynamic thiol-disulfide homeostasis is disturbed in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Laboratory Medicine*. 2018;42(1-2):31-8.
  16. Turell L, Carballal S, Botti H, Radi R, Alvarez B. Oxidation of the albumin thiol to sulfenic acid and its implications in the intravascular compartment. *Braz J Medical Biol Res*. 2009;42(4):305-11.
  17. Ellman G, Lysko H. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. *Anal Biochem*. 1979;93(1):98-102.
  18. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014;47(18):326-32.
  19. Glowacki R, Bald E. Fully automated method for simultaneous determination of total cysteine, cysteinylglycine, glutathione and homocysteine in plasma by HPLC with UV absorbance detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(28):3400-4.
  20. Chen W, Zhao Y, Seefeldt T, Guan X. Determination of thiols and disulfides via HPLC quantification of 5-thio-2-nitrobenzoic acid. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;48(5):1375-80.
  21. Carru C, Deiana L, Sotgia S, Pes GM, Zinellu A. Plasma thiols redox status by laser-induced fluorescence capillary electrophoresis. *Electrophoresis*. 2004;25(6):882-9.
  22. Mourad T, Min KL, Steghens JP. Measurement of oxidized glutathione by enzymatic recycling coupled to bioluminescent detection. *Anal Biochem*. 2000;283(2):146-52.
  23. van Bergen LA, Roos G, De Proft F. From thiol to sulfonic acid: modeling the oxidation pathway of protein thiols by hydrogen peroxide. *J Phys Chem A*. 2014;118(31):6078-84.

24. Hanikoglu F, Hanikoglu A, Kucuksayan E, Alisik M, Gocener AA, Erel O et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Free Radic Res.* 2016;50(sup1):S79-S84.
25. Demirseren DD, Cicek C, Alisik M, Demirseren ME, Aktas A, Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with basal cell carcinoma. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(3):278-82.
26. Guney T, Kanat IF, Alkan A, Alisik M, Akinci S, Silay K et al. Assessment of serum thiol/disulfide homeostasis in multiple myeloma patients by a new method. *Redox Rep.* 2017;22(6):246-51.
27. Eroglu S, Haskul I, Aziz V, Yurtcu E, Karatas F, Neselioglu S et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with Uterine Myoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;216:24-6.
28. Manda G, Isvoranu G, Comanescu MV, Manea A, Debelec Butuner B, Korkmaz KS. The redox biology network in cancer pathophysiology and therapeutics. *Redox Biolog.* 2015;5:347-57.
29. Morrison DK, Davis RJ. Regulation of MAP kinase signaling modules by scaffold proteins in mammals. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2003;19:91-118.
30. Eijkelenboom A, Burgering BM. FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(2):83-97.

## REJENERATİF ENDODONTİDE İSKELE BİYOMATERYALLERİ

### *Scaffolding Biomaterials in Regenerative Endodontics*

Dilek HANÇERLİOĞULLARI<sup>1</sup>, Ali ERDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1,2</sup> Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

#### ÖZ

Doku mühendisliğiyle; kanser, travma ya da hastalıklar nedeniyle kaybolan dokunun fizyolojik ve fonksiyonel restorasyonu hedeflenir. Rejenerasyon kavramı multidisipliner bir yaklaşımla; kök hücreler, iskele ve büyüme faktörlerini içermektedir. Tedavilerin daha başarılı olabilmesi için kök hücrelerinin organizasyonu ve vaskülarizasyonu sırasında doku oluşumunu destekleyen geçici ekstrasellüler matrikslere (iskeleler) ihtiyaç vardır. İskele tasarımı, doku mühendisliği için kritik öneme sahiptir. Doku mühendisliğiyle, diş hekimliği alanında da umut vaat edici sonuçlara ulaşılmıştır. Araştırma verileri; dişin tüm kronu yerine daha küçük boyutlarda diş dokusunun üretilebildiğini göstermiştir. Rejeneratif endodontik tedavilerde, doğal ve doğal olmayan (fabrikasyon) iskeleler kullanılır. Bu derlemenin amacı, rejeneratif tedavilerde kullanılan iskele çeşitlerinin tanımlanması ve güncel literatür çalışma sonuçlarının değerlendirilmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Rejeneratif endodonti, iskeleler, kök hücreler, büyüme faktörleri

#### ABSTRACT

In tissue engineering; physiological and functional restoration of tissue lost due to cancer, trauma or diseases is targeted. The concept of regeneration with a multidisciplinary approach includes stem cells, scaffolds and growth factors. For successful treatments, artificial extracellular matrices (scaffolds) that support tissue formation during the organization and vascularization of stem cells are needed. Scaffolding design is critically important for tissue engineering. Tissue engineering has also shown promising results in the field of dentistry. Research data showed that smaller sizes of dental tissue can be produced instead of the whole crown of the tooth. In regenerative endodontic treatments, natural and fabricated scaffolds are used. The aim of this review is to define the types of scaffolding used in regenerative treatments and to evaluate the current literature study results.

**Keywords:** Regenerative endodontics, scaffolds, stem cells, growth factors



**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

**Telefon / Phone:** 05331609849

**Geliş Tarihi / Received:** 15.02.2020

**ORCID NO:** <sup>1</sup>0000-0002-0404-1200, <sup>2</sup>0000-0003-1140-3887

**Dr. Dilek HANÇERLİOĞULLARI**

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

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

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.08.2020

## GİRİŞ

İmmatür dişlerde pulpa dokusu; dens evaginatus, dens invaginatus, çürük, dental travma veya iatrojenik nedenlerle zarar görebilir. Travmatik kırıklar veya çatlaklar nedeniyle ağız florasındaki bakteriler pulpaya geçer. Bu bakterilerin metabolik ve diğer toksik ürünleri pulpa dokusunun enflamasyonuna neden olur (1). Pulpada gelişen nekroz sonucu odontoblastlar canlılığını kaybeder ve kök gelişimi kesintiye uğrar. Son yıllarda, açık apeksli ve ince dentin duvarları olan bu dişlerin kök gelişiminin yeniden sağlanabilmesi için revaskülarizasyon tedavisi (rejeneratif endodonti) güncel olarak uygulanmaktadır (2). Bu tedavinin amacı; gelişimi durmuş dentin ve kök yapısının gelişiminin tekrar sağlanmasının yanı sıra pulpa hücrelerini de içeren pulpa-dentin kompleksinin yerine konulmasıdır (3). 1990'ların başından bu yana doku mühendisliğinde; travma ve/veya hastalıklar nedeniyle kaybedilen organ ve dokularda; kök hücre, büyüme faktörleri ve uygun iskelenin yardımıyla yeniden biyolojik dokuları oluşturabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. İdeal bir iskele materyalinin; biyoyumlu, biyobozunur, osteoindüktif, steril olma, toksik olmama, besin transportu, biyolojik mikroçevreyi taklit edebilme, büyüme faktörleri ve antibiyotik ilavesinin mümkün olması ve anjiyogenezis potansiyelinin yüksek olması gibi özellikleri içermesi hedeflenir. Doğal dokulardaki ekstrasellüler matriksin (EM) aynısını taklit etmek zor olsa da doku mühendisliğinde kullanılan iskelelerde bu yapıya benzer olmalıdır. Üç boyutlu olarak uygulanan iskeleler, hücreler kendi fonksiyonel matrikslerini üretinceye kadar henüz oluşmamış olan EM'nin tüm görevlerini üstlenmelidir. Kan pıhtısı, plateletten zengin plazma (PRP), plateletten zengin fibrin (PRF), kollajen, kitosan, glukozaminoglikan/hyaluronik asit, demineralize/doğal dentin matriks ve deri doğal iskeleleri oluştururken; yapay iskeleler ise polilaktikasit, poliglikolik asit, polilaktik-ko-glikolik asit, poli( $\epsilon$ -kaprolakton) ve biyoseramiklerden oluşur (4).

## DOĞAL OLMAYAN İSKELELER

Sentetik biyomateryaller; monomerlerin yapısına göre alt gruplara ayrılmaktadır. Monomerlerin halka açılma polimerizasyonu ile poli (laktik asit) (PLA), poli (glikolikaist) (PGA), bunların kopolimeri olan poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) ve poli (L-laktik asit) (PLLA) sentezlenebilir. PLGA; laktik asit ve glikolik asit monomerlerinin karışımları ile elde edilir. Kopolimeri oluşturan monomer oranlarının değişimi ile molekül ağırlıkları, fiziksel ve kimyasal özellikleri farklı olan PLGA polimerleri elde edilebilir. PGA'nın hidrofilik özelliğe olması hücre içinde kolaylıkla çözünmesini sağlar. PGA'ya göre fazladan bir metil grubu taşıyan PLA ise daha hidrofobiktir ve biyobozunması daha uzun sürede gerçekleşir. PLA, PGA, PLGA ester bağlarının hidroliziyle önce laktik ve glikolik asite sonrasında da sitrik asit döngüsüyle karbondioksit ve suya kadar parçalanmaktadır.

Poli ( $\epsilon$  kaprolakton) (PCL) ve poli (hidroksi butirat) (PHB) gibi lineer alifatik polyesterler de doku mühendisliğinde kullanılmaktadır. PLA, PGA ve PLGA'dan önemli ölçüde daha yavaş bir oranda bozunma özelliğine sahip olan PCL uzun süreli implantasyon ve kontrollü salınım tedavilerinde kullanılır (5). Pulpa kaplamasında etkili olduğu kabul edilen Mineral Trioksit Agregat (MTA) ve PCL ile birlikte üretilen üç boyutlu iskelelerde kök hücrelerinin; adezyonunun, çoğalmasının ve farklılaşmasının daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Sert doku rejenerasyonunda yararlı bir materyal olabileceğini destekleyen sonuçlar mevcuttur (6). Eksfoliyeye süt dişlerinden elde edilen kök hücrelerinin PLLA iskeleyle birlikte, farelerin deri altına implante edildiğinde anjiyogenik endotelial hücrelere ve odontoblastlara farklılaşabildiği tespit edilmiştir (7).

**Biyoseramikler:** Bu gruptaki iskeleler kalsiyum/fosfat (Ca-P) materyaller, biyoaktif camlar ve cam seramiklerden oluşur.  $\beta$ -trikalsiyum fosfat ve hidroksiapatit içeren Ca-P iskeleler; kemik rejenerasyonunda; rezorpsiyon, biyoyumluluk, düşük immünojenite, osteokondüktivite ve mineralize

dokulara benzerlik açısından oldukça geniş kapsamlı olarak test edilmiştir. Kök hücre büyümesi, odontojenik farklılaşma ve hücresele çoğalmayı desteklediği belirtilmiştir (8). SiO<sub>2</sub> ve ZnO ilavesi yapılmış trikalsiyum fosfat iskeleler mekanik dayanıklılığı artırmanın yanı sıra hücresele çoğalma özelliklerini de destekler. SiO<sub>2</sub>-Na<sub>2</sub>O-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> esaslı cam seramikler biyoaktiftir. Materyalin, Ca-P gibi çözünme ürünleri de osteoblastik aktiviteyi artırır (8).

### DOĞAL İSKELELER

*Aljinat*: Kozmetik, gıda ve ilaç sanayiinde kullanılan biyopolimerlerden biri olan aljinat, *Turbinaria sp.*, *Sargassum sp.* ve *Padina sp.* gibi kahverengi deniz yosunlarının hücre duvarında bulunur (9,10). Biyoyumlu, biyobozunur olma, toksik ve immunojenik olmama özelliğine sahiptir (11, 12). Kollajen/aljinat iskelesine yerleştirilen apikal papilla kök hücrelerinde (SCAPs), odontoblastik farklılaşmanın görüldüğü ve kalsifiye EM sentezinin gerçekleştiği rapor edilmiştir (13).

*Kandan Elde Edilen Doğal İskeleler*: Günümüzde en yaygın olarak kullanılan platelet konsantreleri; plateletten zengin plazma (PRP), büyüme faktörlerinden zengin plazma (PRGF) ve plateletten zengin fibrin (PRF)'dir. PRP; büyüme faktörleri açısından zengin, ilk jenerasyon otolog platelet konsantrasyonudur. PRP, normal kan değerlerinin 5-8 katı yüksek platelet konsantrasyonu ve lökositlerin varlığı ile karakterizedir. Çok hassas ve en az 30 dk gibi zaman alıcı bir işlem gerektirmesi nedeniyle klinik kullanımı yavaş yavaş kaybolmaktadır (14). PRP hazırlama sürecini basitleştirmek ve ksenofaktörleri (sığır trombini gibi) ortadan kaldırmak için yeni bir teknikle PRF geliştirilmiştir. PRF; fibrin, platelet, büyüme faktörleri, lökositler ve kök hücreler de dahil olmak üzere çeşitli hücre türlerinden oluşan doğal (otolog) kompozit bir biyomateryaldir (15). PRF'yi konu alan çalışmaların artmasıyla; santrifüj hızı azaltılarak; lökosit ve plateletten zengin A-PRF, enjekte edilebilir İ-PRF, ve özel bir programlanmış

santrifüjleme işlemi ile konsantr büyüme faktörleri (CGF) modifiye edilmiştir (16,17). Biyoyumluluğunun daha yüksek olduğu belirtilen ve titanyum tüplerde hazırlanan T-PRF geliştirilmiştir (18).

PRF iskele uygulanan, nekrotik pulpal ve açık apeksli 4 vakada; 1, 3, 6, 12 ve 18. aylarda yapılan kontrollerde dişlerin asemptomatik olduğu, kök gelişiminin sağlandığı ve apikal kapanmanın gerçekleştiği görülmüştür (19). CGF ve PRF iskelelerinde SCAPs'lerin inkübe edildiği bir çalışmada; her iki iskelenin kullanıldığı gruplarda 7. ve 14. günlerde kontrol grubuna göre daha geniş mineralize odakların görüldüğü, alkalen fosfataz (ALP), dentin matriks proteini-1 (DMP-1), dentin sialofosfoprotein-1 (DSPP-1) seviyelerinin PRF iskelelerinde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hem PRF'nin hem de CGF'nin SCAPs'lerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve göçünü desteklediği rapor edilmiştir. Rejeneratif endodontide CGF'nin umut verici bir alternatif olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (20).

*Kollajen*: Kollajen; memelilerde tüm vücutta yaklaşık olarak %30 oranında bulunan yapısal bir proteindir (21). Hidroksiprolin ve hidroksilizin kollajene özgü proteinlerdir ve dokulara yüksek gerilme direnci sağlar. Biyoyumlu, biyobozunur, üç boyutlu iskelelerin tasarımı için ideal bir örnektir (22). İskele olarak kollajene; kök hücrelerinin ve büyüme faktörlerinin kolay yerleşimi görülür. Bozunmadan sonra da doğal dokularla yer değiştirebilir (23,24). Anjiogenezisin stimülasyonu ve inhibisyonu gibi doğal özelliği vardır (25). EM gibi hücrelerin farklılaşmasını ve çoğalmasını uyarır (26). Xijun Jiang ve ark., devital immatür dişleri olan toplam 46 hastayı randomize 2 gruba ayırarak, Bio-Gide kollajen membranlı ve membransız rejenerasyon tedavisi uygulamışlardır. Hastaların 6 aylık takiplerinin sonucunda; her iki gruptaki tüm hastalarda, bulguların ve semptomların tam olarak çözülmesiyle klinik başarı gösterdiği ancak; membran kullanılan dişlerde radyografik olarak, kökün orta üçlüsünde dentin duvarı kalınlığının daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bio-

Gide kollajen membranın özellikle geniş kök kanallarının tedavisi için uygun olabileceğini belirtmişlerdir (27).

**Kitosan:** Kitosan; glukozaminden oluşan katyonik polisakkarittir. Doğada yaygın olarak bulunan bir biyopolimerdir ve kimyasal yapısı hyaluronik asite benzer (28). Yengeç ve karides gibi hayvanların dış iskelet kabuklarında ve mantarların hücre duvarında yapısal element olarak bulunan kitinin ticari olarak alkalik N-deasetilasyonu ile üretilir (29). In vitro oligosakkaritlere kadar parçalanan kitosan, toksik ve immunojenik olmama özelliği sergiler (30). Simvastatinin (SİM) kemik rejenerasyonunda düşük dozlarda lokal uygulanmasının sistemik uygulamadan daha etkili olduğu ve ayrıca mineralize doku oluşumunu hem hızlandırma hem de geciktirme özelliğine sahip olduğu tespit edilmiştir (31,32). Diana ve ark.; hücresiz doku mühendisliğinde biyoaktif konsantrasyonlarda SİM salınan kitosan iskeleyi araştırmışlardır. Odontoblastik fenotipi indükleyebilen SİM'in biyoaktif dozunun sinerjik etkisini SİM içeren kitosan iskele (CHSC) ve dental pulpa kök hücrelerinde (DPCs) incelemişlerdir. Odontoblastik fenotipi kuvvetle uyaran biyoaktif SİM dozunun 0.1 mmol/L olduğunu, 14. günde ALP aktivitesinin belirgin bir şekilde artarak, 21. günde mineralizasyon odaklarının görüldüğünü tespit etmişlerdir. CHSC-SİM1.0 iskelenin, DPCs'lerin kemotaksisini ve rejenerasyon potansiyelini artırabildiğini rapor etmişlerdir (33).

**Glikozaminoglikanlar (Gag)/Hyaluronik Asit (HA):** EM'nin yapısında bulunan, sülfatlanmamış Gag'nin major bileşenidir. Ekstrasellüler alanı koruyarak morfolojik organizasyonun sağlanmasında önemli rol oynadığı ve doku mühendisliği için mükemmel bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. Dental mezenşimal hücrelerin odontoblastlara farklılaşmasına yardım ederek dental pulpa ve dentin matriksinin oluşumunu destekler. Biyoyumlu, biyoaktif ve biyobozunur olma, immunojenik ve trombojenik olmama özelliğiyle, kondrojenезisi ve osteogenезisi

destekler (34-36). Vanessa ve ark., hyaluronik asit bazlı bir jel olan Restylane'ni (QMed, Uppsala, Sweden) hücre kültürlerinde ideal iskele olarak düşünülen Matrigel (BD Biosciences, Bedford, MA) ile karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da kontrol gruplarına göre, hücre enkapsülasyonunun hücre canlılığını azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte; 3 gün içinde Restylane grubunda hücre canlılığının önemli ölçüde arttığı, Matrigel grubunda ise azaldığı tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre Restylane'nin ALP aktivitesini, DSPP, DMP-1 ve EM fosfoglikoproteinini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür. FDA onaylı hyaluronik asit bazlı enjekte edilebilir jelin, hücrelerin canlılığını, farklılaşmasını ve mineralleşmesini teşvik ettiği için umut verici bir iskele malzemesi olabileceğini belirtmişlerdir (37).

**Demineralize veya Doğal Dentin Matriks:** Dentin EM'si; demineralize pre-dentin ve mineralize dentin olmak üzere iki bölüme ayrılır. Dentin ve kemik matriksi; %18 kollajen, %70 hidroksiapatit ve %2 su içeriğiyle birbirine benzer yapıdadır. Dentin matriksi, rejenerasyonda önemli rol oynayan büyüme faktörleri ve diğer biyoaktif moleküllerin rezervuarı olarak düşünülebilir (38). Yapılan çalışmalarda; demineralize dentin matriksin sert doku oluşumunda kalsifiye dentin matrikse göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (39). Şelasyon ajanlarının kullanımıyla dentin matriksinden çözünen biyoaktif moleküllerin, kök hücrelerin farklılaşmasını sağlayarak dentin duvarlarına migrasyonunu ve adezyonunu artırdığı belirtilmiştir (40).

**Rejeneratif Endodonti İçin Biyoyumlu Desellülerize Pulpa İskelesi:** Desellülerizasyon, EM bileşimini olumsuz yönde etkilemeden tüm hücresel ve nükleer içeriğin çıkarılması olarak tanımlanabilir (41, 42). EM'nin; fizyolojik üç boyutlu yapısı, biyoaktivitesi, vasküler, lenfatik ve sinir ağı korunarak SCAPs'lerin adezyonu, farklılaşması ve çoğalması indüklenebilir (43). Chen ve ark. ve Song ve ark. %1 sodyum dodesil sülfat (SDS) ve %1 Triton X-100 kullanılarak diş dokularının başarılı bir şekilde desellülerize



edilebildiğini bildirmişlerdir (44,45). Mataoug ve ark.; 24 saat boyunca %0.03 SDS'de tutularak desellülerize edilen pulpanın iskele olarak kullanılmasının dokulara sitotoksik etkilerinin ya da hücrel aktivitede azalmaya neden olmadığını gözlemlemişlerdir (46). Ayrıca; desellülerize pulpa iskelenin, kök hücre canlılığını ve dentin duvarlarına adezyonunu da destekleyebildiğini rapor etmişlerdir. Birçok iskele çeşidi tek ya da farklı kombinasyonlarla pulpa-dentin kompleksini rejenere etmek amacıyla test edilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Sonuç olarak; rejeneratif endodontik tedavi için yapılan çalışmalarda kök hücreler için en iyi sonuçlar; biyouyumlu, biyobozunur olması, immunojenik ve toksik olmaması nedeniyle kan pıhtısı, PRF, desellülerize pulpa iskelesi gibi otolog ve doğal iskelelerden alınırken, doğal olmayan iskelelerde ise kollajen, florapatit ve HA gibi mineralizasyonu uyartabilen materyallerle yapılan kombinasyonların daha başarılı olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Baumotte K, Bombana AC, Cai S. Microbiologic endodontic status of young traumatized tooth. *Dent Traumatol.* 2011;27(6):438-41.
2. Diogenes A, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. An update on clinical regenerative endodontics. *Endod Top.* 2013;28:2-23.
3. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endodont.* 2007;33:377-90.
4. Diogenes A, Simon S, Law AS. Regenerative endodontics. *Pathways of the Pulp.* 11<sup>th</sup> ed. Canada. 2016:447-473.
5. Ma PX. Scaffolds for tissue fabrication. *Materials today.* 2004;7:30-40.
6. Chiu YC, Fang HY, Hsu TT, Lin CY, Shie MY. The characteristics of mineral trioxide aggregate/polycaprolactone 3-dimensional scaffold with osteogenesis properties for tissue regeneration. *J Endodont.* 2017;43:923-9.
7. Sakai V, Zhang Z, Dong Z, Neiva K, Machado M, Shi S et al. SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *J Dent Res.* 2010;89:791-6.
8. Burdick JA, Mauck RL. Biomaterials for tissue engineering applications: a review of the past and future trends. Springer Science & Business Media. 2010.
9. Falkeborg M, Cheong L-Z, Gianfico C, Sztukiel KM, Kristensen K, et al. Alginate oligosaccharides: enzymatic preparation and antioxidant property evaluation. *Food Chem.* 2014;164:185-94.
10. Yudiati E, Isnansetyo A. Characterizing the Three Different Alginate Type of Sargassum siliculosum. *Indonesian Journal of Marine Sciences/Ilmu Kelautan.* 2017;22(1).
11. Mi FL, Sung HW, Shyu SS. Drug release from chitosan–alginate complex beads reinforced by a naturally occurring cross-linking agent. *Carbohydr Polym.* 2002;48:61-72.
12. Klöck G, Pfeffermann A, Ryser C, Gröhn P, Kuttler B, Hahn HJ et al. Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates. *Biomaterials.* 1997;18:707-13.
13. Devillard R, Rémy M, Kalisky J, Bourget JM, Kérourédan O, Siadous R et al. In vitro assessment of a collagen/alginate composite scaffold for regenerative endodontics. *Int Endod J.* 2017;50:48-57.
14. Ehrenfest DD, Sammartino G, Shibli JA, Wang HL, Zou DR, Bernard JP. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification of the POSEIDO. *Poseido J.* 2013;1:17-28.
15. Hartshorne J, Gluckman H. A comprehensive clinical review of Platelet Rich Fibrin (PRF) and its role in promoting tissue healing and regeneration in dentistry. Part II: preparation, optimization,

- handling and application, benefits and limitations of PRF. *Int Dent.* 2016;6:34-48
16. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol.* 2014;40:679-89.
17. Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, Buffoli B, Labanca M, Scari G et al. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Techniq.* 2011;74:772-7.
18. Tunali M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Brit J Oral Max Surg.* 2013;51:438-43.
19. Bakhtiar H, Esmaeili S, Tabatabayi SF, Ellini MR, Nekoofar MH, Dummer PM.. Second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) as a scaffold in regenerative endodontics: a case series. *J Endodont.* 2017;43:401-8.
20. Hong S, Chen W, Jiang B. A Comparative Evaluation of Concentrated Growth Factor and Platelet-rich Fibrin on the Proliferation, Migration, and Differentiation of Human Stem Cells of the Apical Papilla. *J Endodont.* 2018;44:977-83.
21. Nimni ME, Cheung D, Strates B, Kodama M, Sheikh K. Chemically modified collagen: a natural biomaterial for tissue replacement. *J Biomed Mater Res A.* 1987;21:741-71.
22. Aravamudhan A, Ramos DM, Nip J, Harmon MD, James R, et al. Cellulose and collagen derived micro-nano structured scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Nanotechnol.* 2013;9:719-31.
23. Yamauchi N, Yamauchi S, Nagaoka H, Duggan D, Zhong S, Lee SM et al. Tissue engineering strategies for immature teeth with apical periodontitis. *J Endodont.* 2011; 37:390-7.
24. Prescott RS, Alsanea R, Fayad MI, Johnson BR, Wenckus CS, Hao J et al. In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice. *J Endodont.* 2008;34:421-6.
25. Brennan EP, Reing J, Chew D, Myers-Irvin JM, Young E, Badylak SF. Antibacterial activity within degradation products of biological scaffolds composed of extracellular matrix. *Tissue engineering.* 2006;12:2949-55.
26. Hiraoka Y, Kimura Y, Ueda H, Tabata Y. Fabrication and biocompatibility of collagen sponge reinforced with poly (glycolic acid) fiber. *Tissue engineering.* 2003;9:1101-12.
27. Jiang X, Liu H, Peng C. Clinical and radiographic assessment of the efficacy of a collagen membrane in regenerative endodontics: a randomized, controlled clinical trial. *J Endodont.* 2017;43:1465-71.
28. Dornish M, Kaplan D, Skaugrud Ø. Standards and guidelines for biopolymers in tissue-engineered medical products. *Ann Ny Acad Sci.* 2001;944:388-97.
29. Gathani KM, Raghavendra SS. Scaffolds in regenerative endodontics: a review. *Dent Res J.* 2016;13:379-86.
30. Muzzarelli RA. Biochemical significance of exogenous chitins and chitosans in animals and patients. *Carbohydr Polym.* 1993;20:7-16.
31. Kheirallah M, Almeshaly H. Simvastatin, dosage and delivery system for supporting bone regeneration, an update review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.* 2016;28:205-9.
32. Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *J Control Release.* 2015;215:12-24.

33. Soares DG, Anovazzi G, Bordini EAF, Zuta UO, Leite MLAS, Basso FG et al. Biological Analysis of Simvastatin-releasing Chitosan Scaffold as a Cell-free System for Pulp-dentin Regeneration. *J Endodont.* 2018;44:971-6. e1.
34. Inuyama Y, Kitamura C, Nishihara T, Morotomi T, Nagayoshi M, Tabata Y et al. Effects of hyaluronic acid sponge as a scaffold on odontoblastic cell line and amputated dental pulp. *J Biomed Mater Res B.* 2010;92:120-8.
35. Tan L, Wang J, Yin S, Zhu W, Zhou G, Cao Y et al. Regeneration of dentin–pulp-like tissue using an injectable tissue engineering technique. *Rsc Advances.* 2015;5:59723-37.
36. Yuan Z, Nie H, Wang S, Lee CH, Li A, Fu SY et al. Biomaterial selection for tooth regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews.* 2011;17:373-88.
37. Chrepa V, Austah O, Diogenes A. Evaluation of a commercially available hyaluronic acid hydrogel (restylane) as injectable scaffold for dental pulp regeneration: an in vitro evaluation. *J Endodont.* 2017;43:257-62.
38. Smith AJ, Duncan HF, Diogenes A, Simon S, Cooper PR. Exploiting the bioactive properties of the dentin-pulp complex in regenerative endodontics. *J Endodont.* 2016; 42:47-56.
39. Urist MR, Dowell TA, Hay PH, Startes BS. Inductive substrates for bone formation. *Clin Orthop Relat R.* 1968;59:59-96.
40. Galler K, Widbiller M, Buchalla W, Eidt A, Hiller KA, Hoffer PC et al. EDTA conditioning of dentine promotes adhesion, migration and differentiation of dental pulp stem cells. *Int Endod J.* 2016;49:581-90.
41. Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW. Extracellular matrix as a biological scaffold material: structure and function. *Acta Biomater.* 2009;5:1-13.
42. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials.* 2006;27:3675-83.
43. Song J, Takimoto K, Jeon M, Vadakekalam J, Ruparel NB, Diogenes A. Decellularized human dental pulp as a scaffold for regenerative endodontics. *J Dent Res.* 2017;96:640-6.
44. Chen G, Chen J, Yang B, Li L, Luo X, Zhang X et al. Combination of aligned PLGA/Gelatin electrospun sheets, native dental pulp extracellular matrix and treated dentin matrix as substrates for tooth root regeneration. *Biomaterials.* 2015;52:56-70.
45. Song J, Takimoto K, Jeon M, Vadakekalam J, Ruparel N, Diogenes A. Decellularized human dental pulp as a scaffold for regenerative endodontics. *J Dent Res.* 2017; 96:640-6.
46. Matoug-Elwerfelli M, Duggal M, Nazzal H, Esteves F, Raif E. A biocompatible decellularized pulp scaffold for regenerative endodontics. *Int Endod J.* 2018;51:663-73.