



# Ahi Evran Medical Journal

*Ahi Evran Tıp Dergisi*

Year/Yıl:2021 Volume/Cilt: 5 Issue/Sayı:1

Editöre Mektup

Kaptoprile Bağlı Gelişen Akut Pankreatit: Olgu Sunumu... *Sayfa: 1-2*

*Serdar ÖZDEMİR, Kamil KOKULU*

Bilimsel Araştırma Makaleleri

Asemptomatik Safra Taşlarında Kolesistektomi Sıklığı ve İlişkili Faktörlerin Araştırılması...

*Sayfa: 3-7*

*Ali KIRIK, Ali Cem YEKDEŞ, Uğur ERGÜN, Burak ALP, Merve Nur AK, Teoman DOĞRU*

Tekrarlayan Gebelik Kayıplı Hastalarda Kromozom Analizinin Yeri... *Sayfa: 8-12*

*Burhan BALTA, Murat ERDOĞAN, Aslıhan KİRAZ, Zeki YILMAZ*

Nd:YAG Lazer Onikomikoz Tedavisinde Etkili midir?... *Sayfa: 13-21*

*Serkan DÜZAYAK, Orhan ÖZGÖZTAŞI*

Doğum Şeklinin Umbilikal Kord Kanındaki Tiyol-Disulfid Dengesine Etkisi...*Sayfa: 22-27*

*Selda SONGUR DAĞLI, Recai DAĞLI*

Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Sonrası Morbid Obez Hastalarda Akdeniz Diyetinin Etkinliği... *Sayfa: 33-37*

*Mehmet Nuri KOŞAR, Umur R. GÜNDÜZ, Onur İlkay DİNÇER, Tuğrul ÇAKIR*

Böbrek Kitlelerinin Benign-Malign Ayırıcı Tanısında Bilgisayarlı Tomografi Dansite Değerlerinin Etkinliği... *Sayfa: 38-42*

*Sercan ÖZKAÇMAZ, İlyas DÜNDAR, Nazım KANKILIÇ, Mesut ÖZGÖKÇE, Abdullah GÜL, Rahmi ASLAN*

Dahiliye Polikliniğine Başvuran Bir Grup Hastanın Depresyon ve Somatizasyon Düzeylerinin İncelenmesi...*Sayfa: 43-49*

*Şaban KARAYAĞIZ*

Postoperatif Pulmoner Komplikasyonların Öngörülmesinde Belirteç Karşılaştırılması; Asa ve Ariscat... *Sayfa: 50-54*

*Zeynel Abidin ERBESLER*

Adenotonsiller Hipertrofinin Neden Olduğu Pediatrik OSAS'ın Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisi... *Sayfa: 55-60*

*Harun SOYALIÇ, Raşit KILIÇ*

Derleme Makaleleri

Covid 19 Pandemisi Sırasında Kullanılan Farmakolojik Ajanların Gözden Geçirilmesi...  
*Sayfa: 61-72*

*Fikriye Yasemin ÖZATIK*

**Editöre Mektup: Kaptoprile Bağlı Gelişen Akut Pankreatit: Olgu Sunumu****Letter to the Editor: Captopril Induced Acute Pancreatitis: a Case Report****Serdar ÖZDEMİR<sup>1</sup>**  **Kamil KOKULU<sup>2</sup>** 

Gönderilme tarihi: 05.09.2020; Kabul edilme tarihi: 19.12.2020

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye.<sup>2</sup> Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Serdar Özdemir, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Elmalıkent Mahallesi Adem Yavuz Cad. No:1 Ümraniye/İstanbul. e-posta: dr.serdar55@hotmail.com

Makaleye atf için: Özdemir S, Kokulu K. Editöre Mektup: Kaptoprile bağlı gelişen akut pankreatit: olgu sunumu. Ahi Evran Med J. 2021;5(1):1-2.

Sayın Editör;

Kaplan ve arkadaşları tarafından hazırlanan “Kaptoprile bağlı gelişen akut pankreatit: Olgu sunumu” başlıklı olgu sunumunu büyük bir ilgi ile okuduk.<sup>1</sup> Yazarlara sık kullanılan antihipertansif ajanlardan biri olan ve daha çok öksürük, anjiyoödem ve böbrek yetmezliği yan etkileri bilinen kaptoprilin akut pankreatit gibi nadir görülen yan etkisini vurgulayan bu yazıdan dolayı teşekkür ederiz. Bununla birlikte olgunun tartışmasına katkı sunabilecek birkaç noktaya değinmek isteriz.

Genel olarak ilaca bağlı pankreatit (İBP) akut pankreatit vakaların sadece %1-2'sini oluşturmasına rağmen, geriatrik popülasyonun artması, artan ilaç kullanım oranları ile daha fazla hayati bir önem kazanmaktadır.<sup>2</sup> İBP ilgili mevcut verilerin çoğu vaka raporlarından, vaka serilerinden veya vaka kontrol çalışmalarından elde edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü akut pankreatit ile

ilişkili 525 farklı ilacı listelemektedir. Bu ilaçların çoğu, tıbbi tedavi sırasında yaygın kullanılmaktadır.<sup>2</sup>

İBP tanısı koymak, özellikle birden fazla komorbiditesi ve altta yatan risk faktörleri olan hastalarda diğer daha yaygın nedenleri dışladıktan sonra konulabildiğinden zordur. Bununla birlikte vakalarda akut pankreatiti belirli bir ilaçla kesin ilişkilendirmek için ilacın hastaya tekrar verildiği yineleme testlerini yapmak mümkün değildir.<sup>3</sup> İBP tanısında yaşanan bu zorluklar ve literatürdeki eksiklikler nedeniyle ilaçların akut pankreatit ile ilişkilerini ortaya koyacak sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. İlk olarak Mallory ve arkadaşları tarafından 1980 yılında üçlü sınıflandırma sistemi önerilmiştir.<sup>4</sup> Bu sınıflama sisteminde sınıf I ilaçlar; literatürde hakkında 20'den fazla vaka bildirimini olan ve bu vaka bildirimlerinden en az biri, yeniden maruziyet sonrası tekrar yaşanan pankreatit atağını tariflediği ilaçları ifade etmektedir. Sınıf II ilaçlar; literatürde hakkında 10-20

vaka bildirimleri olan ve/veya bu vaka bildirimlerinden en az biri, yeniden maruziyet sonrası tekrar yaşanan pankreatit atağını tariflediği ilaçları ifade etmektedir. Sınıf 3 ilaçlar ise hakkında literatürde pankreatit ile ilişkili 10'un altında vaka bildirimleri olan ilaçları ifade etmektedir. Trivedi ve arkadaşları 2005 yılında en sık reçete edilen 100 ilacı bu sınıflama sistemine göre değerlendirmişlerdir.<sup>5</sup> Yaptıkları çalışmada en sık reçete edilen 100 ilacın 14'ünün sınıf I veya sınıf II olduğunu, 44'ünün ise sınıf III olduğunu raporladılar.

Badalov ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmada ise dörtlü bir sınıflama sistemi önerdiler.<sup>6</sup> Bu sınıflama sisteminde sınıf I ilaçlar yeniden maruziyet sonrası tekrar yaşanan pankreatit atağının gösterildiği ilaçları ifade etmekteydi. Sınıf I ilaçları diğer pankreatit nedenlerinin dışlanma durumuna göre iki gruba ayrılmasını önerdiler. Bu sistemde sınıf Ia dışlamanın yapıldığı, sınıf Ib ise dışlamanın yapılmadığı ilaçları ifade etmekteydi. Sınıf II ilaçlar, bildirilen en az dört vakanın %75'inde latent periodun gösterildiği ilaçlar; sınıf III ilaçlar, latent periodun gösterilmediği, yeniden maruziyet ile pankreatitin gösterilmediği en az iki vaka bildirilen ilaçları; sınıf IV ilaçlar ise latent periodun gösterilmediği, yeniden maruziyet ile pankreatitin gösterilmediği bir vaka bildirilen ilaçları ifade etmektedir.

Pankreatit ve ilaçların ilişkisini ortaya koymak için geliştirilen sınıflandırma sistemleri ilaç yan etkilerinin raporlanması gerekliliğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Klinisyenler ilaç yan etkilerini ortaya koymaktan çekinmemeli ve bu yan etkileri iyi farmakovijilans uygulamaları kılavuzuna uygun şekilde raporlamalıdır.<sup>7</sup>

### Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

### KAYNAKÇA

1. Kaplan M, Özkaçmaz S. Kaptoprile bağlı gelişen akut pankreatit: Olgu sunumu. Ahi Evran Med J. 2020;4(1):24-26.
2. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep. 2012;14(2):131-138.
3. Weissman S, Aziz M, Perumpail RB, Mehta TI, Patel R, Tabibian JH. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis. World J Gastroenterol. 2020;26(22):2902-2915.
4. Mallory A, Kern F Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review. Gastroenterology. 1980;78(4):813-820.
5. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol. 2005;39(8):709-716.
6. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6):648-661.
7. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilaç/Farmakovijilans/%C4%B0FU%20Mod%C3%BCI%20I.pdf>. Erişim Tarihi: 5.10.2020.

## Asemptomatik Safra Taşlarında Kolesistektomi Sıklığı ve İlişkili Faktörlerin Araştırılması

### Frequency of Cholecystectomy and Investigation of Related Factors in Asymptomatic Gallstones

Ali KIRIK<sup>1</sup>  Ali Cem YEKDEŞ<sup>1</sup>  Uğur ERGÜN<sup>1</sup>  Burak ALP<sup>1</sup>   
Merve Nur AK<sup>1</sup>  Teoman DOĞRU<sup>2</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Güncel rehberlerde semptomatik safra taşlarının tedavisinde kolesistektomi önerilirken asemptomatik olgularda cerrahi önerilmemektedir. Bu çalışmada, klinik pratikte asemptomatik safra taşlarına yaklaşımda kolesistektomi sıklığı ve etki eden faktörlerin araştırılması amaçlandı.

**Araçlar ve Yöntem:** Bu çalışma prospektif bir anket çalışması olarak tasarlandı. Çalışma kapsamında geçmişte safra taşı nedeni ile kolesistektomi uygulanan olgular değerlendirildi. Yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulanan ankette başlıca; cerrahi endikasyon, tıbbi bilgilendirme ve semptom değişimi yönünden bilgiler sorgulandı.

**Bulgular:** Çalışma kapsamında değerlendirilen toplam 212 olguda; 75 (%35,4) olgunun asemptomatik safra taşı olduğu ve profilaktik amaçla opere edildiği; 137 (%64,6) olgunun ise belirli endikasyonlar (dispeptik semptom varlığı, akut kolesistit, porselen kese vb.) nedeniyle opere edildiği belirlendi. Uygun olmayan endikasyonla cerrahi kararı verilmesinde; %64 ile genel cerrahi, %29,3 ile iç hastalıkları ve %4 ile gastroenteroloji bölümlerinin rol oynadığı gözlemlendi. Bununla beraber olguların bir bölümünde; başta karın ağrısı olmak üzere, şişkinlik, bulantı ve epigastrik yanma gibi dispeptik yakınmaların cerrahi sonrasında da devam ettiği saptandı.

**Sonuç:** Asemptomatik safra taşlarında endikasyon dışı cerrahi tedavi uygulanması günümüzde sık görülen bir durum olup yaklaşık olarak her üç hastadan birinde uygun olmayan cerrahi tedavi kararı alınmaktadır. Bu nedenle konunun ilgili uzmanlık alanları tarafından yeniden ele alınarak oluşabilecek tıbbi ve hukuki olumsuz durumların önlenilebileceği değerlendirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** akut kolesistit; asemptomatik safra taşı; kolesistektomi

#### ABSTRACT

**Purpose:** While cholecystectomy is recommended for the treatment of symptomatic gallstones in current guidelines, surgery is not recommended in asymptomatic cases. In this study, we aimed to investigate the frequency of cholecystectomy and the factors affecting the approach to asymptomatic gallstones in clinical practice.

**Material and Methods:** This study was designed as a prospective survey study. In this study, cases who had undergone cholecystectomy for gallstones in the past were evaluated. The survey was administered by face-to-face interview method and each patient was asked questions about surgical indication, medical information and symptoms.

**Results:** In this study (n=212); 75 (35.4%) cases had asymptomatic gallstones and were operated on for prophylactic purposes; 137 (64.6%) cases were found to have been operated on due to certain indications (presence of dyspeptic symptoms, acute cholecystitis, porcelain gallbladder, etc.). In the surgical decision with inappropriate indication; it was observed that the departments of general surgery (64%), internal medicine (29.3%) and gastroenterology (4%) played a role. However, in some of the cases; it was found that dyspeptic complaints such as abdominal pain, bloating, nausea and epigastric burning continued after the surgery.

**Conclusion:** Today, inappropriate surgical treatment in asymptomatic gallstones is common, and approximately one out of every three patients is decided to undergo surgery. Therefore, it is considered that the medical and legal adverse situations that may occur can be prevented by reconsidering the issue by the relevant fields of speciality.

**Key Words:** acute cholecystitis; asymptomatic gallstones; cholecystectomy

Gönderilme tarihi: 02.08.2020, Kabul edilme tarihi: 27.11.2020

<sup>1</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.

<sup>2</sup> Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Ali KIRIK, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.  
e-posta: alikirik87@hotmail.com

**Makaleye atf için:** Kırık A, Yekdes AC, Ergün U, Alp B, Ak MN, Doğru T. Asemptomatik safra taşlarında kolesistektomi sıklığı ve ilişkili faktörlerin araştırılması. Ahi Evran Med J. 2020;5(1):3-7.

## GİRİŞ

Safra taşları, toplum genelinde sık rastlanan gastrointestinal sorunların başında yer alır.<sup>1</sup> Nitekim normal popülasyonda görülme sıklığı %10 ile %20 arasında olup Avrupa ülkelerinde gastrointestinal sistem (GİS) kaynaklı hastane başvurularının en sık nedenidir.<sup>2,3</sup> Ayrıca safra taşına bağlı patolojiler nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık hasta maliyeti yaklaşık olarak 6.5 milyar dolar olup Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, pankreatit gibi mortalite ve morbiditesi yüksek GİS patolojilerinden daha fazladır.<sup>4</sup> Safra taşı oluşumunda başlıca risk faktörleri; etnik köken, kadın cinsiyet, obezite, hızlı kilo kaybı, total parenteral nutrisyon ve tiazid grubu diüretiklerdir.<sup>2</sup> Kolesterol veya pigment taşı şeklinde oluşan safra taşları genellikle asemptomatik olup başka bir nedenle yapılan radyolojik incelemelerle (en sık abdominal ultrasonografi) tanı konmaktadır.<sup>1</sup> Semptomatik olgularda en sık görülen semptomlar karın ağrısı, şişkinlik, bulantı ve kusma şeklindedir.<sup>5</sup>

Tesadüfen saptanan safra taşlarının takibinde uzun yıllar herhangi bir sorun oluşmayıp olgular çoğu zaman klinik olarak asemptomatik seyir gösterir. Semptomatik olgularda ortaya çıkan komplikasyonlar ise başlıca; safra taşı ileusu, koledokolitiazis, akut kolanjit, akut biliyer pankreatit, Mirizzi sendromu, porselen safra kesesi ve safra kesesi karsinomlarıdır.<sup>6</sup> Komplike safra taşlarında primer tedavi seçeneği laparoskopik veya açık cerrahi yöntemiyle kolesistektomi işlemidir.<sup>7</sup> Diğer yandan; porselen kese, çapı 1 santimetreden büyük safra kesesi polipi, orak hücreli anemi ve herediter sferositoz varlığı asemptomatik olgularda profilaktik kolesistektomi endikasyonları arasında yer almaktadır. Bu durumların dışında kalan asemptomatik olgularda rutin profilaktik kolesistektomi işlemi önerilmemektedir.<sup>3,6</sup>

Uluslararası literatürde kolesistektomi yapılan olgularda cerrahi endikasyon uygunluğu ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.<sup>8,9</sup> Ayrıca ülkemizde safra taşı nedeniyle kolesistektomi uygulanmış hastalarda uygun olmayan endikasyon sıklığının araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu noktadan hareketle bu çalışmada; 1) safra taşı nedeniyle kolesistektomi uygulanmış olgularda cerrahi endikasyonların belirlenmesi ve güncel rehberlere uygunluğu yönünden değerlendirilmesi, 2) cerrahi kararında ilgili branşların rolünün belirlenmesi ve 3) cerrahi öncesi ve

sonrasında klinik tablonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu çalışma prospektif bir anket çalışması olarak tasarlandı. Çalışma öncesinde Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 20.11.2019 tarih, 2019/173 sayılı etik kurul onayı alınmış olup çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde yapıldı. Çalışma kapsamında hastanemize başvuran hastalardan safra taşı nedeni ile kolesistektomi geçiren 18 yaş üstü hastalar belirlendi. Bu çalışmanın dışlama kriteri cerrahi tedavi öncesindeki klinik değerlendirme ile ilgili bilginin hatırlanmaması olarak belirlenmiştir. Bu hastalardan çalışma öncesi detaylı bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış onam alındı. Onam veren hastalara önceden belirlenmiş kolesistektomi değerlendirme anketi yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulandı. Hastalara ait demografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu) kayıt altına alınıp kolesistektomi nedenleri belirlendi. Safra taşı ilişkili akut kolesistit, akut pankreatit, porselen kese birlikteliği olmayan ve karın ağrısı, şişkinlik, epigastrik yanma, bulantı ve kusma gibi yakınmaları olan hastalar semptomatik hasta grubu olarak belirlenmiştir. Yanı sıra asemptomatik safra taşı varlığı nedeniyle kolesistektomi yapılan hastalar uygunsuz işlem grubu olarak değerlendirilip uygun endikasyonla kolesistektomi yapılan hasta grubuyla cerrahi öncesi takip süreleri, uygulanan cerrahi yöntemin şekli, işlem öncesi bilgilendirme ve işlem kararı veren tıbbi branş yönünden karşılaştırıldı. Son olarak iki grup dispeptik şikayetler (karın ağrısı, şişkinlik, epigastrik yanma, bulantı ve kusma) açısından kolesistektomi öncesi ve sonrası durum göz önüne alınarak karşılaştırıldı.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Versiyon 22.0; SPSS Inc. Chicago, Illinois, ABD) programı yardımıyla değerlendirildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde(%) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05 altında olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

**BULGULAR**

Bu çalışmada değerlendirilen 212 hastanın tanımlayıcı istatistikleri tablo-1 de yer verildi.

**Tablo 1.** Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler (n= 212).

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	39	18,40%
Kadın	173	81,60%
<b>Cerrahi tedavi endikasyonu</b>		
Asemptomatik kolelitiyazis	75	35,40%
Semptomatik kolelitiyazis	63	29,70%
Akut kolesistit	62	29,20%
Akut biliyer pankreatit	3	1,40%
Porselen kese varlığı	1	0,50%
Polip varlığı	2	0,90%
<b>Operasyon türü</b>		
Laparoskopik cerrahi	131	61,80%
Açık cerrahi	81	38,20%
<b>Operasyon yeri</b>		
Devlet hastanesi	152	71,70%
Üniversite hastanesi	29	13,70%
Özel hastane	31	14,60%
<b>Cerrahi öncesi bilgilendirme</b>		
Yapılmış	170	80,20%
Yapılmamış	42	19,80%
<b>Cerrahi endikasyonu koyan branş</b>		
Genel cerrahi	146	68,90%
İç hastalıkları	43	20,30%
Gastroenteroloji	12	5,70%
Diğer	11	5,20%
<b>Cerrahi öncesi gastroenteroloji görüşü</b>		
Alınmış	41	19,30%
Alınmamış	171	80,70%

Çalışma kapsamında değerlendirilen olgular uluslararası rehberler (3) ışığında uygun endikasyon ve uygun olmayan endikasyon ile cerrahi uygulanan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında; yaş, cinsiyet, kronik hastalık varlığı, operasyonun yapıldığı sağlık kuruluşu, operasyon öncesinde gastroenteroloji konsültasyonu ve operasyon endikasyonunun konulduğu branş yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı. Uygun olmayan endikasyon ile cerrahi uygulanan olgularda, cerrahi öncesi hasta bilgilendirme oranı %89,3 gibi yüksek bir düzeyde idi (p:0.013  $\chi^2$ :6.109). Ayrıca laparoskopik kolesistektomi oranı uygun olmayan endikasyonla cerrahi uygulanan grupta belirgin

şekilde daha yüksekti (p:0.011  $\chi^2$ :6.547). İlgili veriler tablo-2 de belirtilmiştir.

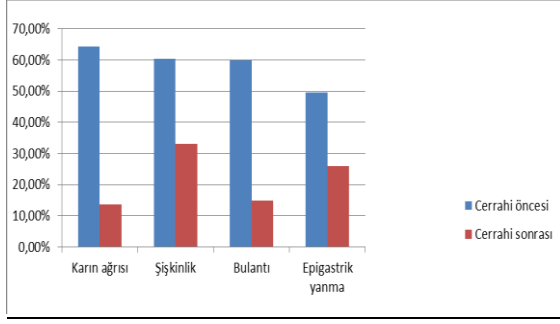
**Tablo 2.** Cerrahi endikasyonlarına göre olguların karşılaştırılması.

Parametreler	Uygun endikasyon (n= 137)	Uygunsuz endikasyon (n= 75)	$\chi^2$	P
<b>Operasyon yeri</b>				
Devlet hastanesi	101 (%73,7)	51 (%68)	2.756	0.252
Üniversite hastanesi	20 (%14,6)	9 (%12)		
Özel hastane	16 (%11,7)	15 (%20)		
<b>Cerrahi öncesi bilgilendirme</b>				
Yapılmış	103 (%75,2)	67 (%89,3)	6.109	0.013
Yapılmamış	34 (%24,8)	8 (%10,7)		
<b>Gastroenteroloji görüşü</b>				
Görüş alınmış	30 (%21,9)	11 (%14,7)	1.625	0.202
Görüş alınmamış	107 (%78,1)	64 (%85,3)		
<b>Cerrahi endikasyonkoyan branş</b>				
Genel cerrahi	98 (%71,5)	48 (%64)	7.074	0.070
İç hastalıkları	21 (%15,3)	22 (%29,3)		
Gastroenteroloji	9 (%6,6)	3 (%4)		
Diğer	9 (%6,6)	2 (%2,7)		

\*Yüzde(%) ile ifade edilen veriler grup içi sütun yüzdeleridir.

Olgularda cerrahi öncesi ve sonrası klinik yakınmalar değerlendirildiğinde; en sık gözlenen semptom karın ağrısı (%64,2) iken diğer semptomlar sırasıyla şişkinlik, bulantı ve epigastrik yanma (sırasıyla %60,4, %59,9 ve %49,5) şeklinde idi. Cerrahi öncesinde karın ağrısı yakınması olan 136 hastanın; 113'ünde (%83,1) cerrahi sonrasında karın ağrısı yakınmasının kaybolduğu, 23 (%16,9) hastada yakınmanın devam ettiği, 6 (%7,9) olguda ise cerrahi öncesinde karın ağrısı yakınması olmayıp cerrahi sonrasında geliştiği saptanmıştır. Cerrahi öncesinde şişkinlik yakınması olan 128 hastanın 71'inde (%55,4) cerrahi sonrası yakınma geçmişken, 57 hastada (%44,5) yakınma devam etmiş ve 13 hastada (%10,1) cerrahi öncesinde yakınma olmazken cerrahi sonrasında şişkinlik yakınması başlamıştır. Cerrahi öncesinde bulantı yakınması olan 127 hastanın 98'inde (%77,2) cerrahi sonrası yakınma geçmişken, 29 (%22,8) hastada yakınmalar devam etmiş ve 3 hastada (%2,3) cerrahi öncesi yakınma olmazken cerrahi sonrasında bulantı yakınması başlamıştır. Son olarak cerrahi öncesinde epigastrik yanma yakınması olan 105 hastanın 56'sında (%53,3) cerrahi sonrasında yakınmalar geçmişken, 49 (%46,7) hastada cerrahi sonrasında yakınma devam etmiş olup 7 (%6,5) hastada cerrahi öncesi yakınma olmazken cerrahi sonrasında epigastrik yanma yakınması başlamıştır (Resim 1).





**Resim 1.** Dispeptik şikayetlerin cerrahi öncesi ve sonrası görülme oranı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada safra taşı nedeniyle kolesistektomi uygulanan hastaların sıklıkla semptomatik olduğu (mevcut literatürle uyumlu şekilde) gözlenmiştir.<sup>10</sup> Diğer yandan safra taşı nedeniyle kolesistektomi uygulanan hastalarda %35.4 gibi yüksek bir uygun olmayan cerrahi oranı olduğu belirlendi. Uygun olmayan endikasyonla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda, cerrahi öncesi bilgilendirme düzeyi yüksek izlenmiş olup cerrahi önerisinin en sık genel cerrahi ve iç hastalıkları branşları tarafından yapıldığı belirlendi. Uygun cerrahi endikasyon kararı alınan hastalarda en sık cerrahi işlem nedenlerinin; semptom varlığı ve akut kolesistit olduğu gözlemlendi. Karın ağrısı, şişkinlik, bulantı ve epigastrik yanma gibi dispeptik yakınmaların cerrahi sonrasında belirgin olarak azaldığı bununla beraber özellikle şişkinlik ve epigastrik yanma yakınmalarının cerrahi sonrası dönemde de yüksek düzeyde olduğu saptandı.

Literatürde semptomatik ve asemptomatik safra taşlarına yaklaşımda farklı önerilerin yer aldığı çalışmalar bulunmaktadır.<sup>11,12</sup> Bununla birlikte güncel rehberlerde asemptomatik safra taşları varlığında rutin cerrahi tedavi önerilmemektedir.<sup>3</sup> Diğer nedenlere bağlı olarak gelişen dispeptik yakınmaların safra taşlarına bağlanıp cerrahi kararı alınması uygun olmayan kolesistektomi oranlarının artmasına yol açan bir faktördür. Lamberts ve arkadaşlarının yaptığı ve 38 klinik çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, kolesistektomi uygulanan olguların %33'ünde cerrahi öncesi ana semptom olan karın ağrısında iyileşmenin olmadığı, %14'ünde ise yeni başlangıçlı karın ağrısı olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda cerrahi sonrası dönemde ishal ve kabızlık gibi şikayetlerin sık gözlemlendiği ve en sık izlenen yeni başlangıçlı semptomun da şişkinlik

olduğu belirlenmiştir.<sup>13</sup> Ayrıca Karmacharya ve arkadaşlarının safra taşı nedeniyle kolesistektomi uygulanan hastalarda yaptığı diğer bir çalışmada, cerrahi öncesi yapılan üst GİS endoskopisinde (özellikle atipik karın ağrısı olan olgularda) gastrit, duodenit ve ülser gibi patolojilerin sık olduğu belirlenmiştir. Yine bu çalışmada tipik karın ağrısı olanlarda cerrahi sonrasında belirgin iyileşme gözlenirken, atipik karın ağrılı olgularda cerrahi sonrası şişkinlik, epigastrik yanma ve bulantı gibi yakınmaların devam ettiği gözlenmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamızda da kolesistektomi sonrası dispeptik yakınmalar anlamlı düzeyde azalmakla birlikte özellikle şişkinlik ve epigastrik yanma şikayetlerinin belirgin düzeyde devam ettiği gözlemlendi. Bu durum safra taşıyla birliktelik gösterebilen gastrit, gastroözefageal reflü, irritabl barsak sendromu ve peptik ülser gibi hastalıkların cerrahi öncesi değerlendirilmesini önemli kılmaktadır. Bu noktada cerrahi öncesi dönemde gastroenteroloji konsültasyonu alınmasının gerek post-operatif dönemde komplikasyon riskini azaltmak gerekse gereksiz cerrahi tedavi uygulanmasını önlemek yönünden önemli olduğu düşünülmektedir. Nitekim çalışmamızda uygun olmayan endikasyonla kolesistektomi uygulanan grupta gastroenteroloji görüşü alınma oranının %14,7 gibi çok düşük bir düzeyde olması bu görüşü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda uygun olmayan endikasyonla kolesistektomi yapılan olgularda cerrahi öncesi bilgilendirme oranı (%89.3) uygun endikasyonla işlem yapılan hastalara (%75,2) göre anlamlı derecede daha yüksekti. Bu durumun kolesistektomi endikasyonunun net olmadığı ya da kararsız kalınan olgularda, cerrahi sonrası oluşabilecek sorunlar yönünden asemptomatik olgularda daha fazla bilgilendirme yapılmasına bağlı olduğu değerlendirilmiştir.

Literatürde uygun olmayan kolesistektomi oranlarının hastane düzeyinde değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Quintana ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İspanya'da 6 hastane kolesistektomi uygunluğu açısından değerlendirilmiş ve uygun olmayan kolesistektomi oranı %0-2,6 şeklinde saptanmıştır. Bununla beraber bu çalışmanın yapıldığı dönemde kolesistektomi endikasyonlarının farklı olması nedeniyle oranın bu düzeyde düşük olduğu düşünüldü. Bunun nedeni aynı çalışmada takip edilen merkezlerde asemptomatik safra taşları nedeniyle ko-

lesistektomi uygulama oranlarının %8,8 ile %26,6 arasında değişen, yüksek düzeylerin olduğu şeklinde belirlenmiştir.<sup>15</sup> Bizim çalışmamızda ise %35,4 gibi yüksek düzeyde bir uygun olmayan kolesistektomi oranı saptandı. Aynı zamanda cerrahi işlem uygulanan merkezler göz önüne alındığında devlet hastanesinde gereksiz kolesistektomi oranının %33,6, üniversite hastanelerinde %31 ve özel hastanelerdeyse %48 olduğu belirlendi. Özel hastanelerde safra taşı nedeniyle uygun olmayan endikasyonla kolesistektomi yapılma oranı kamu hastanelerine göre belirgin şekilde daha yüksekti. Bu veriler gerek kamu gerekse özel sektör bağlamında gereksiz cerrahi uygulanma oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu konunun merkezi sağlık otoritesi (Sağlık Bakanlığı) tarafından ele alınmasının gerek tıbbi gerekse ekonomik yönden çok önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Birincil olarak çalışma kapsamında hastalar anket sorgulamasıyla değerlendirilmiş olup hastaların cerrahi uygulanan dönemdeki klinik kayıtları değerlendirilememiştir. İkinci kısıtlılık hastalara ait ultrasonografi raporlarına ulaşamadığı için olası porselen kese, safra polibi gibi patolojilerin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Son olarak çalışma tek merkezli kesitsel nitelikte olup asemptomatik hastalarda prospektif klinik takip verisini yansıtmamaktadır.

Safra taşları toplum genelinde sık rastlanan gastrointestinal sorunların başında yer almaktadır. Semptomatik veya komplikasyon gelişmiş safra taşlarının tedavisinde kolesistektomi temel tedavi iken asemptomatik safra taşları varlığında cerrahi tedavi önerilmemektedir. Bununla birlikte günlük pratikte asemptomatik safra taşları varlığında gereksiz cerrahi uygulanması sık izlenmekte olup bu durum post-operatif dönemde artmış şikayet ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle asemptomatik safra taşlarına yaklaşımda, klinik tablonun doğru yönetimi

ve diğer gastrointestinal patolojilerin dışlanması gerek uygunsuz cerrahi oranlarının gerekse cerrahi sonrası komplikasyon oranlarının azalmasına katkı sağlayacaktır.

### Çıkar Beyannamesi

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

### KAYNAKÇA

1. Ibrahim M, Sarvepalli S, Morris-Stiff G et al. Gallstones: Watch and wait, or intervene? *Cleve Clin J Med*. 2018;85(4):323-331.
2. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6(2):172-187.
3. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146-181.
4. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(2):132-140.
5. Njeze GE. Gallstones. *Niger J Surg*. 2013;19(2):49-55.
6. Portincasa P, Di Ciaula A, De Bari O, Garruti G, Palmieri VO, Wang DQ. Management of gallstones and its related complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(1):93-112.
7. Baron TH, Grimm IS, Swanstrom LL. Interventional Approaches to Gallbladder Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(4):357-365.
8. Quintana JM, Cabriada J, Aróstegui I et al. Health-related quality of life and appropriateness of cholecystectomy. *Ann Surg*. 2005;241(1):110-118.
9. Quintana JM, Cabriada J, Lopez DT, et al. Development of explicit criteria for cholecystectomy. *Qual Saf Health Care*. 2002;11(4):320-326.
10. Noel R, Arnelo U, Enochsson L, Lundell L, Nilsson M, Sandblom G. Regional variations in cholecystectomy rates in Sweden: impact on complications of gallstone disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(4):465-471.
11. Murshid KR. Asymptomatic gallstones: Should we operate? *Saudi J Gastroenterol* 2007;13(2):57-69.
12. Lamberts MP. Indications of cholecystectomy in gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34(2):97-102.
13. Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, et al. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc*. 2013;27(3):709-718.
14. Karmacharya A, Malla BR, Joshi HN, et al. The predictive value of pre-operative symptoms including upper gastrointestinal endoscopy before laparoscopic cholecystectomy for elective symptomatic cholelithiasis. *Kathmandu Univ Med J*. 2013;11(4):300-304.
15. Quintana JM, Cabriada J, López de Tejada I, Perdigo L, Aróstegui I, Bilbao A. Appropriateness variation in cholecystectomy. *Eur J Public Health*. 2004;14(3):252-257.

## The Role of Chromosome Analysis in Patients with Recurrent Pregnancy Loss

### Tekrarlayan Gebelik Kayıplı Hastalarda Kromozom Analizinin Yeri

Burhan BALTA<sup>1</sup>  Murat ERDOĞAN<sup>1</sup>  Aslıhan KİRAZ<sup>1</sup>  Zeki YILMAZ<sup>2</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** İki ya da daha fazla klinik olarak tanımlanmış gebeliğin kaybına tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) denir. TGK nedenleri arasında kromozom anomalileri; endokrinolojik hastalıklar; otoimmün problemler; uterin anomaliler, trombofilik faktörler yer alır. Bu çalışmada Orta Anadolu'da TGK yaşamış çiftlerin kromozom analizi sonuçları ve bunların TGK ile ilişkisini tartışmayı amaçladık.

**Araçlar ve Yöntem:** İki ve üzerinde düşük yapmış 721 kadın ve 699 eşi erkek toplam 1420 kişi çalışmaya dahil edildi. Kromozom analizi periferik kan lenfositleri kullanılarak standart sitogenetik Giemsa-Tripsin-Giemsa bantlama tekniği kullanılarak yapıldı. Hastaların tüm kromozomları sayısal ve yapısal kromozom anomalileri açısından incelendi.

**Bulgular:** 698 kişide 46,XX, 680 kişide 46,XY olmak üzere toplam 1378 kişide normal kromozom kuruluşu tespit edildi (%97). En sık olarak 4 hastada 46,XX,9qh+(%0.28) ve 3 hastada 46,XY,9qh+(%0.21) olmak üzere toplam 15 hastada normal kromozom varyantları tespit edildi. Bunun yanında 12 hastada dengeli resiprokal translokasyon (%0.8), 4 hastada 45,XX,rob(13;14)(q10;q10) ve 2 hastada 45,XY,rob(13;14)(q10;q10) olmak üzere 6 hastada ise robertsoniyen translokasyon tespit edildi (%0.4).

**Sonuç:** Bu çalışmada TGK'nın ebeveynlerin kromozom analizinden kaynaklanan en önemli sebebi kromozomal translokasyonları 18 (%1.2). TGK yaşayan bireylerin yaklaşık %2'sinde resiprokal ya da robertsoniyen translokasyonlar, inversiyonlar, cinsiyet kromozom anomalileri gibi sayısal ve yapısal kromozom anomalileri görülmektedir. Bu hastaların sağlıklı bebek sahibi olmaları için preimplantasyon genetik tanı testleri üreme tıbbi ile uğraşan kadın doğum uzmanı, tıbbi genetik uzmanları ve klinik embriyologlar tarafından hastalara önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** kromozom analizi; preimplantasyon genetik tanı; resiprokal; tekrarlayan gebelik kaybı; translokasyon

#### ABSTRACT

**Purpose:** Recurrent pregnancy loss (RPL) is called as loss of two or more clinically defined pregnancies. The causes of RPL include chromosomal abnormalities, endocrinological disorders, autoimmune problems, uterine anomalies, and thrombophilic factors. In this study, we aimed to discuss the results of chromosomal analysis of couples who had experienced RPL in central Anatolia and their relationship with RPL.

**Materials and Methods:** A total of 1420 subjects, 721 females and 699 males with two or more RPL, were included in the study. Chromosome analysis was performed using standard cytogenetic GTG banding technique using peripheral blood lymphocytes. All chromosomes were examined for numerical and structural chromosomal abnormalities.

**Results:** Normal chromosome formation, 46, XX in 698 people and 46, XY in 680 people, was detected in a total of 1378 people (97%). Normal chromosome variant was detected in 15 patients (1%), most commonly 46,XX,9qh+ (0.28%) in 4 patients and 46,XY,9qh+ (0.21%) in 3 patients. In addition, 12 patients had balance reciprocal translocation (0.8%), 6 patients had robertsonian translocation (0.4%), 45,XX,rob (13;14) (q10;q10) in 4 patients, and 45,XY,rob(13;14)(q10;q10) in 2 patients.

**Conclusion:** In this study, chromosomal translocations were the most important cause of RPL in the chromosomal analysis of the parents (n=18; 1.2%). Approximately 2% of individuals with RPL have numerical and structural chromosomal abnormalities such as reciprocal or robertsonian translocations, inversions, and sex chromosomal abnormalities. In order to have healthy babies, preimplantation genetic diagnostic tests should be recommended to the patients by obstetricians, medical geneticists and clinical embryologists who are involved in reproductive medicine.

**Key Words:** chromosome analysis; preimplantation genetic testing; reciprocal; recurrent pregnancy loss; translocation

Received: 05.11.2020; Accepted: 11.12.2020

<sup>1</sup> Department of Medical Genetics, Kayseri State Hospital, Kayseri, Turkey.

<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynaecology, Özel Erciyes Hospital, Kayseri, Turkey.

Corresponding Author: Burhan BALTA, <sup>1</sup> Department of Medical Genetics, Kayseri State Hospital, Kayseri, Turkey. e-mail: burhan0629@gmail.com

**How to cite:** Balta B, Erdoğan M, Kiraz A, Yılmaz Z. The role of chromosome analysis in patients with recurrent pregnancy loss. Ahi Evran Med J. 2020;5(1):8-12.

## INTRODUCTION

Recurrent pregnancy loss is an important health problem affecting women in reproductive period. According to the definition of the American Society for Reproductive Medicine, the loss of two or more clinically defined pregnancy is called recurrent pregnancy loss (RPL). Among the causes of RPL are endocrinological diseases and factors such as thyroid disease, hyperprolactinemia, diabetes mellitus (17-20%); autoimmune problems including antiphospholipid antibody syndrome(20%), anatomic factors including congenital or acquired uterine anomalies(10-15%), chromosome abnormalities(2-5%), infections(0.5-5%) and thrombophilic factors.<sup>1,2</sup> However, 40-50% of cases of RPL still remain unexplained. In fact, the striking inefficiency of human reproduction results from spontaneous fetal aneuploidy. Approximately, 50-70% of sporadic spontaneous losses exhibit some variety of chromosomal abnormalities, autosomal trisomies (60%), monosomy(20%), and polyploidy. Meiotic anomalies occur during oogenesis or spermatogenesis and usually occur in oocytes of older women.<sup>3</sup> The relationship between advanced maternal age and chromosomal abnormalities is a well-known scientific fact. Therefore, advanced maternal age increases recurrent pregnancy loss risk, and half of the pregnancies that reach the age of 42 result in loss of pregnancy.<sup>4,5</sup> While 75% of spontaneous miscarriages after the age of 35 years are associated with chromosomal abnormalities, this rate is around 50% in pregnancies before the age of 35 years.<sup>6</sup>

Parental chromosomal abnormalities that include balanced translocations is a remarkable cause of RPL (2%–5%). Genetic changes to be detected give us important information about the frequency of recurrence of miscarriages, the chance of a healthy pregnancy and the planning of subsequent pregnancies. Unbalanced translocations are responsible for at least 1% of spontaneous miscarriages. When parents are examined, they are found to be reciprocal or Robertsonian translocation carriers. These individuals are important because of the risk of creating recurrent unbalanced gamete. In addition, some chromosomal inversions have also been associated with RPL.<sup>7</sup>

In this study, we aimed to discuss the chromosome analysis results of couples who have experienced RPL in Central Anatolia and to discuss the association of these with RPL.

## MATERIALS and METHODS

We performed a cross-sectional descriptive study. A total of 1420 individuals, 721 women who had 2 or more miscarriages and 699 spouses of these women who applied to Kayseri Training and Research Hospital Medical Genetics clinic between January 2013 and November 2018 were examined retrospectively. Patients with only one pregnancy loss were excluded from the study. Age, gender, chromosome analysis results were noted retrospectively.

This study was carried out according to the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practices Guidelines and with the 2019/65 numbered and 23.01.2019 dated approval of Erciyes University Ethics Committee. A consent form was taken from all the participants in the study.

### Chromosome Analysis

Chromosome analysis was performed with patients' peripheral blood lymphocytes by using the standard cytogenetic GTG banding technique. 72 hours of culture was performed using peripheral blood lymphocytes. KaryoMAX Colcemid Solution (Gibco) was added at the 70th hour to stop the chromosomes at the metaphases stage. 0.075 M KCl was used as a hypotonic agent and the fixative formed by adding 1 part acetic acid to 3 parts methanol was used for harvesting stage. Metaphase preparations obtained after the culture were stained using the Giemsa-Trypsin-Giemsa (GTG) banding method. At least 20 metaphase areas from each patient were evaluated microscopically. If an abnormality was found in chromosome structure, up to 40 areas were examined. 10 of these were karyotyped and evaluated with Cytovision (Applied Imaging). All metaphases were examined in terms of numerical and structural chromosomal abnormalities.

## Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) 23.0 for Windows. The descriptive statistics was performed. The results were given as n, percent, and mean  $\pm$  SD. The  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

## RESULTS

In this study, chromosome analysis was performed on 1420 patients who had two or more miscarriages. The average age of the women who participated in the study was  $29.2 \pm 6.3$  while the average age of men was  $32.4 \pm 5.7$ . Normal chromosome structure was found in 1378 (97%) participants, 46,XX was found in 698 and 46,XY was found in 680. Normal chromosome variant was detected in 15 patients (1%), most commonly 46,XX,9qh+ (0.28%) in 4 patients and 46,XY,9qh+ (0.21%) in 3 patients.

**Table 1.** Normal chromosome variants considered as polymorphism in chromosome analysis of 1420 male and female patients with recurrent pregnancy loss.

Chromosomal Karyotype	Number	Percentage in 1420 patients
46,XX,9qh+	4	% 0.28
46,XY,9qh+	3	%0.21
46,XX,1qh+	1	%0.07
46,XY,1qh+	1	%0.07
46,XY,1qh+, 9qh+	1	%0.07
46,XX,13pstk+	1	%0.07
46,XX,16qh+	1	%0.07
46,XX,21ps+	1	%0.07
46,XX,22ps+	1	%0.07
46,XY, inv(9)(p11q13) [3]/46,XY[37]	1	%0.07
Total	15	1%

In addition to these, balanced reciprocal translocations were found in 12 patients (0.8%). Robertsonian translocations were found in 6 patients (0.4%), 45,XX,rob(13;14)(q10;q10) in 4 patients, and 45,XY,rob(13;14)(q10;q10) in 2 patients. A patient with 46,XX,inv(3)(p21;q29) (0.07%) and another patient who have sex-autosome translocation 46, XX, t (X; 20) (p22.3; q11.2) were also detected. The frequency of robertsonian and reciprocal translocations, deletions and numerical chromosome anomalies in patients with recurrent pregnancy loss is approximately 2%. The chromosomal rearrangements found are listed in Table 1, 2 and 3 and

Figure 1 according to their numerical, structural, gender and normal chromosome variants.

When Robertsonian and reciprocal translocations are considered together, the most frequently found translocation was rob (13;14) in both men and women. It was found 4 times in women and 2 times in men. Among female translocation carriers, chromosome 13 (n=5) was the most common chromosome. This was followed with chromosome 14. Among male translocation carriers, again chromosome 13 (n=4) was the most common chromosome. This was followed with chromosome 5,10 and 14, respectively.

**Table 2.** Structural chromosomal abnormalities in a series of 1420 male and female patients having had recurrent pregnancy loss.

Chromosomal Karyotype	Number	Percentage in 1420 patients
45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	4	% 0.28
45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	2	%0.14
46,XX,t(13;16)(q11;q12)	1	%0.07
46,XX,t(10;19)(q23;q13.4)	1	%0.07
46,XX,t(5;21)(q10;q10)	1	%0.07
46,XX,t(8;15)(p11.2;q11.2)	1	%0.07
46,XX,t(X;20)(p22.3;q11.2)	1	%0.07
46,XY,t(1;15)(p36.3;q26.3)	1	%0.07
46,XY,t(1;18)(q31;q23)	1	%0.07
46,XY,t(14;18)(q13;q23)	1	%0.07
46,XY,t(3;10)(q21;q24)	1	%0.07
46,XY,t(5;13)(q31;q32)	1	%0.07
46,XY,t(8;10)(q13;q11.2)	1	%0.07
46,XY,t(2;5)(p11.2;q35)	1	%0.07
46,XY,del(18)(p11.1)[7] /46,XY[13]	1	%0.07
46,XX,inv(3)(p21;q29)	1	%0.07
Total	20	%1.4

**Table 3.** Numerical chromosomal abnormalities in a series of 1420 male and female patients having had recurrent pregnancy loss.

Chromosomal Karyotype	Number	Percentage in 1420 patients
45,X[2]/46,XX[38]	3	%0.21
45,X[6]/46,XX[44]	1	%0.07
45,X[1]/47,XXX[2]/46,XX[32]	1	%0.07
47,XXY[2]/46,XY[48]	1	%0.07
47,XY,+21[2]/46,XY[37]	1	%0.07
Toplam	7	%0.49

## DISCUSSION

The most important cause of pregnancy loss is chromosomal abnormalities.<sup>8</sup> It is strongly associated with advanced maternal age.<sup>9,10</sup> Especially trisomy 16 is common. These abnormalities can be detected by chorionic villus examination, amniocentesis or chromosome analysis of abortus material. However, our aim in this study was to analyse the relationship between chromosomal changes in parents and RPL and the effects of chromosomal changes on RPL.

Balanced translocations are structural chromosomal rearrangements that express the mutual exchange of parts between the two chromosomes without any significant loss of parts (Figure 2). In studies conducted, its population incidence has been reported as between 1/673 and 1/1000.<sup>11</sup> In our study, the most important cause of RPL resulting from the chromosome analysis of parents was chromosomal translocations n=18 (1.2%). This result was in parallel with the other studies in literature.<sup>12</sup> Çırakoglu et al. study showed that the most common chromosome anomaly detected in RPL patients was reciprocal translocations(2.1%)<sup>13</sup>. The most common translocation was the Robertsonian translocation between Chromosomes 13 and 14, which was detected n=6 (0.4%) times. Similarly, rob(13;14) was found to be common in Tunç et al.'s and Çırakoğlu et al studies.<sup>13,14</sup> These balanced Robertsonian translocations lead to RPL by causing monosomy 13,14 or trisomy 13,14.

The relationship between chromosomal inversions and RPL is known.<sup>7,15</sup> Inversions result in the formation of partial trisomy and monosomy by causing imbalance during crossing over in the course of meiosis 1. In our study, we found pericentric inversion on chromosome 3.

However, some chromosomal inversions such as inversion 9 have not been associated with any health problem or RPL<sup>16</sup>. 1qh+, 9qh+, 16qh+,13ps+, 13pstk+ and 22ps+ considered as normal chromosome variants are benign chromosome variants which are not associated with any health problem.<sup>17,18</sup> 15 (1%) normal chromosome variants were found in our study. Yıldırım et al. found 3% normal chromosome variants in their study.<sup>19</sup> Evren study showed that chromosomal polymorphism rate was 4.8% in patients with RPL.<sup>20</sup> In the related study, Yıldırım et al. suggested

that these variants might be associated with RPL. New studies are still needed on the possible effects of these variants.

Turner's syndrome is a genetic disease with 45,X karyotype, which is usually characterized by short stature, streak gonad and ovarian deficiency.<sup>21,22</sup> Isochromosome X, Mosaic Turner syndrome, which is a variant of Turner, causes a more moderate phenotype. These patients should be evaluated case by case and the development of internal genital organs such as uterus and ovaries and menstrual condition should be checked. Some of the Turner's syndrome patients can have pregnancy. Especially individuals with mosaic Turner syndrome have a relatively higher probability of pregnancy. Pregnancy has previously been reported in isochromosome X literature. However, although some of the patients have gestation, they experience problems such as pregnancy loss, gestational diabetes and cardiac anomalies. However, infants who reach the term have also been reported.<sup>23</sup>

The absence of chromosome X in two areas which was found in our study is an entity that can be seen in women with the advancement of age.<sup>24</sup> The menstrual status, previous pregnancy history and healthy baby history of these cases should be investigated and they should be checked for premature ovarian deficiency. Other causes of pregnancy loss should also be kept in mind.

In our study, 1 mosaic Klinefelter syndrome was found. Healthy baby history has been reported in Klinefelter syndrome.<sup>25</sup> In addition, there are also studies in which it was associated with RPL.<sup>26</sup> In addition, since structural chromosomal anomalies such as chromosomal translocations and inversions cause RPL as mentioned, these couples should be evaluated in terms of preimplantation genetic tests. With developing new generation sequencing methods, preimplantation genetic test-aneuploidy(PGT-A) and structural rearrangements (PGT-SR) and unbalanced chromosomal disorders of 13 MB and above can be recognized reliably.<sup>27</sup> With this method, the time to have a healthy baby is shorter and it provides great benefits to both the family and the society.

As a conclusion, in about 2% of individuals who experience RPL, numerical and structural chromosomal anomalies such as reciprocal or Robertsonian translocations, inversions and sex chromosomal anomalies are seen. In order for these patients to have healthy babies, preimplantation genetic diagnosis tests should be recommended to the patients by obstetricians, medical geneticists and clinical embryologists dealing with reproductive medicine.

### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

### Acknowledgements

We thank all the patients who participated in the study. In addition, we thank laboratory technician Mustafa Kaplan for his contributions to the documentation of patient files.

### REFERENCES

- Rajcan-Separovic E. Next generation sequencing in recurrent pregnancy loss—approaches and outcomes. *Eur J Med Genet.* 2019;63(2):103644.
- Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1):132-145.
- Webster A, Schuh M. Mechanisms of Aneuploidy in Human Eggs. *Trends Cell Biol.* 2017;27(1):55-68.
- Nybo AA, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Is maternal age an independent risk factor for fetal loss? *West J Med.* 2000;173(5):331.
- McCallie BR, Parks JC, Trahan GD, et al. Compromised global embryonic transcriptome associated with advanced maternal age. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(5):915-924.
- Grande M, Borrell A, Garcia-Posada R, et al. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3109-3117.
- Wolf GC, Mao J, Izquierdo L, Joffe G. Paternal pericentric inversion of chromosome 4 as a cause of recurrent pregnancy loss. *J Med Genet.* 1994;31(2):153-155.
- Goldstein M, Svirsky R, Reches A, Yaron Y. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(24):2956-2960.
- Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet.* 2007;16(R2):R203-208.
- Nicolaidis P, Petersen MB. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod.* 1998;13(2):313-319.
- Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet.* 1991;49(5):995-1013.
- Goncalves RO, Santos WV, Sarno M, Cerqueira BA, Goncalves MS, Costa OL. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(3):113-117.
- Cırakoğlu A, Yılmaz Ş, Kuru D, et al. Structural Chromosomal Abnormalities in Couples with Recurrent Pregnancy Loss. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2010;30(4):1185-1188.
- Tunc E, Tanrıverdi N, Demirhan O, Suleymanova D, Cetinel N. Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(4):414-419.
- Devine DH, Whitman-Elia G, Best RG, Edwards JG. Paternal paracentric inversion of chromosome 2: a possible association with recurrent pregnancy loss and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17(5):293-296.
- Nonaka T, Takahashi M, Nonaka C, Enomoto T, Takakuwa K. The analysis of chromosomal abnormalities in patients with recurrent pregnancy loss, focusing on the prognosis of patients with inversion of chromosome (9). *Reprod Med Biol.* 2019;18(3):296-301.
- Nielsen J, Friedrich U, Hreidarsson AB. Frequency and genetic effect of 1qh plus. *Humangenetik.* 1974;21(2):193-196.
- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2012.
- Yildirim ME, Karakus S, Kurtulgan HK, Baser B, Sezgin I. The type and prevalence of chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions: A Turkish retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(7):521-525.
- Gümüş E. Evaluation of Chromosomal Anomalies and Polymorphisms in Primer Infertility, Azospermia and Habitual Abortion Patient Groups. *Van Med J.* 2019;26(1):12-17.
- Bondy CA, Turner Syndrome Study G. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):10-25.
- Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(6):657-687.
- Bernard V, Donadille B, Zenaty D, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(4):782-788.
- Russell LM, Strike P, Browne CE, Jacobs PA. X chromosome loss and ageing. *Cytogenet Genome Res.* 2007;116(3):181-185.
- Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(4):R67-76.
- Gruchy N, Vialard F, Decamp M, et al. Pregnancy outcomes in 188 French cases of prenatally diagnosed Klinefelter syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2570-2575.
- Butler R, Nakhuda G, Guimond C, et al. Analysis of PGT-M and PGT-SR outcomes at a Canadian fertility clinic. *Prenat Diagn.* 2019;39(10):866-870.

## Nd: YAG Lazer Onikomikoz Tedavisinde Etkili Midir?

### Is Nd: YAG Laser Effective in the Treatment of Onychomycosis?

Serkan DÜZAYAK<sup>1</sup> ID Orhan ÖZGÖZTAŞI<sup>1</sup> ID

#### ÖZ

**Amaç:** Onikomikoz tırnak plağı ve subungual alanın tutulduğu bir fungal enfeksiyondur. Onikomikoz tedavisinde kullanılan topikal antifungal ajanların tedavi başarıları düşüktür. Sistemik antifungal tedavi daha etkilidir ancak hepatik ve renal toksisite riski, ilaç etkileşimleri gibi yan etkilere sahiptir. Bu çalışmamızda onikomikozlu hastaları tedavi etmek için 1064-nm long-pulsed (uzun atımlı) Nd:YAG lazerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

**Araçlar ve Yöntem:** Hastalığın tanısı konulmuş 25 erkek, 25 kadın toplam 50 hasta tedaviye alındı. Duetto MT EVO uzun atımlı 1064 nm Nd:YAG lazer cihazı kullanıldı. Hastalar 4 hafta arayla toplam 3 seans tedavi edildi. 4 mm uygulama genişliği, 13 milisaniye atım süresi, 1 Hz tekrarlar hızı, 40 joule/cm<sup>2</sup> standart dozunda Nd:YAG lazer tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi bitiminden 1 ay sonraki KOH pozitiflikleri istatistiksel olarak karşılaştırılarak tedavi etkinliği değerlendirildi.

**Bulgular:** Tedaviden 1 ay sonra 4 hastada (%8) KOH testi negatif bulundu. 46 hastada (%92) ise KOH testi pozitif bulundu. Sonuç olarak tedavi sonrası KOH testi ile tedavi öncesi KOH testi pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir (p=0,736). Hastalarda tedaviye ait hiçbir yan etki gözlenmedi.

**Sonuç:** Bu çalışmada tedavi etkinliğini %8 olarak bulduk. Nd:YAG lazer'in bu parametrelerle uygulandığında onikomikoz için etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılamayacağı görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** KOH testi; tırnak mantarı; uzun atımlı Nd:YAG lazer

#### ABSTRACT

**Purpose:** The treatment of onychomycosis is low. Systemic antifungal treatment is more effective but has adverse effects such as hepatic and renal toxicity risks and drug interactions. We aimed to evaluate the effectiveness of 1064nm long-pulsed Nd:YAG laser therapy to treat patients with onychomycosis in this study.

**Material and Methods:** 50 patients (25 males, 25 females) who were diagnosed with the disease were included in the study. A total of 50 patients, 25 were males and 25 were females. Duetto MT EVO branded which has long-pulsed and 1064 nm Nd:YAG laser device was used. Patients were treated for 3 sessions in total with 4 weeks interval. Standard dose Nd:YAG laser therapy was applied with 4 mm spot size, 13 milliseconds pulse duration, 1 Hz repetition rate, 40 joules/cm<sup>2</sup> fluence. The treatment efficacy was evaluated by comparing the KOH positivity before and after the treatment.

**Results:** The KOH test was negative in 4 patients (8%) after 1 month of treatment. In 46 patients (92%), the KOH test was positive. As a result, there was no statistically significant correlation between post-treatment KOH test and pre-treatment KOH test positivity (p=0,736). No side effects of treatment were observed in the patients.

**Conclusion:** In this study, the treatment efficacy was found to be 8%. We conclude that the Nd:YAG laser cannot be used as an effective treatment option for onychomycosis when applied with these parameters.

**Key Words:** KOH test; nail fungal infection; long pulsed Nd:YAG laser

Gönderilme tarihi: 08.11.2020, Kabul edilme tarihi: 21.12.2020

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Serkan DÜZAYAK, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye.  
e-posta: serkanduzayak@hotmail.com.tr



## GİRİŞ

Onikomikoz, tırnak plağı ve subungual alanın tutulduğu bir fungal enfeksiyondur. Kronik bir durum olan onikomikozun günümüzdeki tedavileri sıklıkla yetersiz olup memnun edici değildir. Onikomikoz tedavisinde kullanılan topikal antifungal ajanların hiperkeratotik tırnak plağına penetrasyonu zor olduğu için bu ajanlar subterapötik ilaç konsantrasyonunda kalırlar ve bu nedenle tedavi başarıları düşüktür. Sistemik antifungal tedavi daha etkilidir ancak uzun süre verilmeleri gerektiğinde hasta uyumunun zorlaşması ve artmış hepatik ve renal toksisite riski, uzamış tat kaybı ve nadiren de olsa potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ilaç etkileşimleri gibi yan etkilere sahiptir.<sup>1</sup> Bu durum daha etkili monoterapilere ya da mevcut tedavilere yardımcı bir yonteme ihtiyacı artırmaktadır. Non-farmakolojik tedavi olarak son yıllarda ultraviyole (UV) terapi, fotodinamik tedavi ve lazer cihazları ile tedavi onikomikozda kullanılmaktadır. Carbon dioxide lazer (CO<sub>2</sub>), long-pulsed (uzun atımlı) ve short-pulsed (kısa atımlı) Neodymium:yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) lazer gibi lazerler daha az invazif olmaları, nispeten daha az sıklıkta tedavi gerektirmeleri ve daha az yan etkili olmaları gibi avantajlarından dolayı onikomikoz tedavisinde kullanılmaktadır. Nd:YAG lazer epidermisin altında 3-5 mm'ye kadar iletilebilir ve esasen cilt melanini ve hemoglobin tarafından absorbe edilir. Lazer deriye ulaştığında mantar hücre duvarındaki melanin tarafından seçici bir şekilde absorbe edildikten sonra lazer enerjisi, biyolojik molekülleri içeren titreşimsel ve rotasyonel enerjiye dönüştürülebilir. Böylece biyolojik moleküllerin termal hareketinin artırılması ve ışınlanan lokal dokuda sıcaklık artışı sağlanarak tırnak plaklarının ortalama sıcaklığı 43-51°C'ye yükselebilir. Bu sıcaklık; hücre dejenerasyonunun yeterli bir nedeni olmakla birlikte, hücrel proteinlerin oksidatif stresine, hücre apoptozunun oluşmasına, mikroorganizmaların %80-90'ının etkili bir şekilde ölmesini sağlar.<sup>2</sup>

Birçok araştırmacı, onikomikozda lazer tedavisinin güvenli ve etkili olduğuna inanmaktadır.<sup>3-5</sup> Bazı araştırmacılar

onikomikoz tedavisinde long-pulsed 1064 nm Nd:YAG lazerle olumlu sonuçlar elde ederken, diğerleri de başarılı sonuçlar elde edemediklerini bildirmişlerdir.<sup>6</sup> Bu çalışmada onikomikoz tedavisinde 1064-nm long-pulsed Nd:YAG lazerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

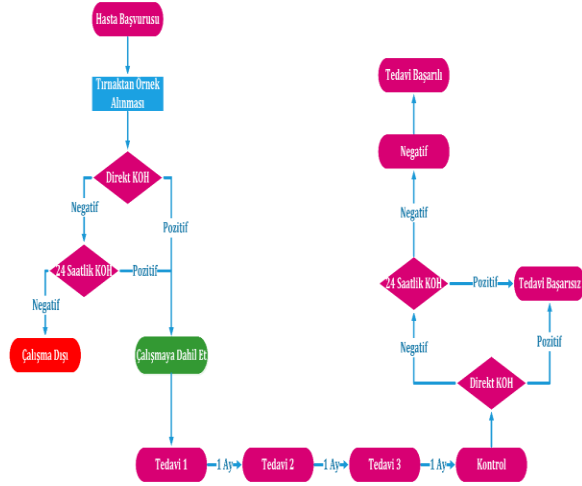
## ARAÇLAR ve YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan çalışma için 22.02.2016 tarihinde 2016/54 karar numarası ile onay alındı. Hastalara çalışma anlatılarak yazılı onamları alınmıştır. Çalışmadaki hastaların tedavi protokolü Şekil 1'deki gibi tasarlanmıştır. Şubat 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve onikomikoz şüphesi olan [subungual hiperkeratoz, trakionişi, onikoliz, diskolorasyon ve frajilite (kırılganlık artışı) gibi klinik belirtilerin varlığı] hastaların tırnaklarından alınan örneklerle önce Potasyum Hidroksit (KOH) ile standart native preparat (direkt mikroskopik KOH) testi yapıldı. Test sonucu pozitif olanlar çalışmaya alındı. Test sonucu negatif olanlara ise 24 saatlik KOH ile hazırlanan native preparat testi uygulandı. Bu testin sonucunda da negatif bulunanlar çalışmaya alınmazken pozitif bulunanlar çalışmaya kabul edildi. Bu yöntemlerle mikolojik olarak onikomikoz tanısı konan 18 yaş üzeri 50 hasta çalışmaya alındı.

Araştırmaya paronişia, tırnak batması gibi ek patolojileri olanlar, psöriasis, liken planus vb. dermatozların iştirakli olduğu hastalar ve gebeler dahil edilmemiştir.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, onikomikoz hastalık süresi, onikomikoz klinik tipi, daha önce tedavi alıp almadığı, sistemik hastalıkları, ailede tırnak hastalığı öyküsü gibi parametreler hasta rapor formuna kaydedildi.



Şekil 1. Tedavi Protokolü

## Teşhis ve Tedavi Yöntemi

### Standart KOH ile Direkt Mikroskopik İnceleme

Klinik olarak onikomikoz düşünülen hastaların tırnaklarından materyal almadan önce mikroorganizmalar ve yabancı cisimlerle oluşabilecek kontaminasyonu uzaklaştırmak için tırnak ve çevreleri %70'lik etil alkolle temizlendi. İnceleme materyalleri 15 numaralı steril, ucu künt bir bistüriyle distal lateral subungual onikomikozlu hastalarda tırnak yatağının mümkün olduğunca proksimalinden tırnak yatak debrisini az olan tırnak plağından, beyaz yüzeysel onikomikozlu hastalarda da tırnak plağı yüzeyinden kazınarak alındı. Örnekler lama konularak üzerine 1-2 damla %20'lik KOH solüsyonu damlatıldı lamel kapatılarak 60 dk süre ile içinde ıslatılmış kurutma kağıdı bulunan petri kutusunda nemli ortamda bekletildi. Hazırlanan preparatlar Nikon marka ışık mikroskopunda sırasıyla x10 ve x40 büyütmelemlerle incelendi. Muayene sonucu septalı hifalar, sporlar, yabancı hifalar ve mayaların görülmesi durumlarında direkt mikroskopi pozitif olarak kabul edildi.

Tırnağın %70'lik etil alkol ile temizlenmesinden sonra steril bir tırnak makası ile klinik olarak fungal enfeksiyon düşünülen bölgeden kesilen tırnak parçasının bir kısmı steril bir tüpe alındı ve materyalin üzerini örtecek kadar %20 KOH konularak 24 saat bekletildi. Bu süre sonunda erimiş tırnak parçasından native preparat hazırlanarak

Nikon marka ışık mikroskopunda x10 ve x40 büyütmelemlerde mantar elemanlarının varlığı açısından incelendi.

### Tedavi Protokolü

Standart KOH veya 24 saatlik KOH testlerinin pozitif olduğu onikomikozis tanısı alan 50 hasta tedaviye alındı. Hastalar 4 hafta arayla toplam 3 seans tedavi edildi. Duetto MT EVO marka cihazla uzun atımlı 1064 nm dalga boylu Nd:YAG lazeri üretici firmanın aplikasyon kartında belirlendiği parametrelere göre standart dozda uygulandı. Parametreler 4 mm uygulama genişliği (spot size), 13 milisaniye atım süresi (pulse duration), 1 Hz tekrarlama hızı (repetition rate), 40 joule/cm<sup>2</sup> (fluence) idi. Uygulamada yaklaşık 5 cm uzaklıktan tırnağa dik açıyla her tırnağa ortalama 2 dk boyunca vertikal ve horizontal atışlar yapıldı. Bu süre boyunca başparmak tırnağı için 100-200 atış, diğer onikomikotik tırnaklara ise 50-100 atış yapıldı. Soğutucu sprey, jel, analjezik ve topikal anestezi kullanılmadı.

### Tedavi Etkinliğin Değerlendirilmesi

Üç seans tedavinin tamamlanmasından 1 ay sonra lazerle tedavi edilen tırnaklardan tekrar numune alınarak standart direkt KOH tetkiki yapıldı. Test sonucu pozitif bulunan hastalar tedaviye cevapsız olarak değerlendirildi. Direkt KOH testi negatif bulunan olgularda 24 saatlik KOH testi yapıldı. Test sonucu pozitif bulunan hastalar tedaviye cevapsız olarak değerlendirildi. Hem standart direkt KOH hem de 24 saatlik KOH tetkiki negatif olan olgular "kür" olarak kabul edildi.

### İstatistiksel Analiz

Analizlerde SPSS 24.0 paket programı kullanıldı.<sup>7</sup> Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile belirlendi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ki kare testi ile test edildi.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

**BULGULAR**

Çalışmaya katılan hasta sayısı 50 olup; 25'i (%50) erkek, 25'i (%50) kadındır. Erkeklerin yaş ortalaması 39,92±13,11 yıl, kadınların ise 38,04±14,11 yıldır. Bireylerin %78'i (39) Distal Lateral Subungual Onikomikoz, %8'i (4) Yüzeysel Beyaz Onikomikoz, %8'i (4) Total Distrofik Onikomikoz, %4'ü (3) Kandidal Onikomikoz idi. Erkek bireylerin %46,2'si (18) ve kadınların %53,8'i (21) Distal Lateral Subungual Onikomikozlu, erkek bireylerin %75'i (3) ve kadınların %25'i (1) Yüzeysel Beyaz Onikomikozlu, erkek bireylerin %75'i (3) ve kadınların %25'i (1) Total Distrofik Onikomikozlu, erkek bireylerin %33'i (1) ve kadınların %66,7'si (2) Kandidal Onikomikozludur. Erkek bireylerin %24'ü (6) ve kadın bireylerin %44'ü (11) hastalık süresi 2 yıldan az, erkek bireylerin %52'si (13) ve kadın bireylerin %52'si (13) hastalık süresi 2-5 yıl arası iken erkek bireylerin %24'ü (6) ve kadın bireylerin %4'ünün (1) hastalık süresi 5 yıldan fazladır. Cinsiyetler arasında yaş, onikomikoz klinik tipi ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Tedavi öncesi direkt KOH testinin antifungal kullanım öyküsüne göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark vardır (p=0,002) (Tablo 1). Hastaların daha önce antifungal tedavi almadıklarında Direkt KOH testinin pozitif olma ihtimali artmaktadır. Daha önce tedavi almayan hastaların teşhisinin Direkt KOH ile tespiti 24 saatlik KOH testine göre daha kolay olmaktadır.

**Tablo 1.** Tedavi öncesi direkt Potasyum hidroksit testinin antifungal kullanım öyküsüne göre dağılımı.

	Direkt Potasyum hidroksit		P
	Pozitif	Negatif	
Daha önce antifungal kullanımı	Var	n 10 (%30,3)	0,002
	Yok	n 23 (%69,7)	
Toplam		n 33 (%100)	

Tedavi öncesi ve sonrası yapılan KOH testlerinin sonuçları incelendiğinde tedavi etkinliği açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,736) (Tablo 2). Çalış-

maya alınan hastalarda lazer tedavisi öncesi 33 hastada (%66) direkt KOH testi pozitif iken 17 hastada (%34) 24 saatlik KOH testi pozitif bulundu.

Klinik ve mikroskopik olarak onikomikoz tanısı konulan 50 hastaya Nd:YAG lazer tedavisi uygulandı. 9 hastanın (%18) direkt KOH testi negatif olup 24 saatlik KOH testi pozitif. 37 hastanın (%74) hem direkt hem de 24 saatlik KOH testi pozitif bulundu. Tedavi öncesinde direkt KOH testinin pozitif olduğu 3 hasta (%9,1) ve 24 saatlik KOH testinin pozitif olduğu 1 hasta (%5,9) toplam 4 hastada (%8) lazer tedavisi sonrası her iki test de negatifleşerek kür elde edildi.

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve tedavi sonraki Potasyum hidroksit testlerinin karşılaştırılması.

		Direk KOH	24 Saatlik KOH	Toplam	P
		n			
İkinci KOH	KÜR	n 3	1	4	0,736
		% 9,1	5,9	8	
	Direk KOH -, 24 Saatlik KOH +	n 5	4	9	
		% 15,2	23,5	18	
	Direk KOH +, 24 Saatlik KOH +	n 25	12	37	
		% 75,8	70,6	74	
Toplam		n 33	17	50	
		% 100	100	100	

KÜR: Hem standart direkt Potasyum hidroksit hem de 24 saatlik Potasyum hidroksit tetkiki negatif olan olgular

Tedavi öncesi direkt KOH testinin pozitif olduğu 10 hastanın (%30,3) hastalık süresi 2 yıldan az, direkt KOH testinin pozitif olduğu 19 hastanın (%57,6) hastalık süresi 2-5 yıl, direkt KOH testinin pozitif olduğu 4 hastanın (%12,1) hastalık süresi 5 yıldan fazla bulundu. Tedavi öncesinde direkt KOH testinin negatif bulunmasıyla yapılan 24 saatlik KOH testinin pozitif olduğu 7 hastanın (%41,2) hastalık süresi 2 yıldan az, diğer 7 hastanın (%41,2) hastalık süresi 2-5 yıl, 3 hastanın (%17,6) hastalık süresi ise 5 yıldan fazla bulundu. Tedavi öncesi KOH testi (direkt KOH, 24 saatlik KOH) pozitifliğine göre hastalık süresi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,544) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Tedavi öncesi Potasyum hidroksit testinin hastalık süresine göre dağılımı.

		İlk Potasyum hidroksit			P
		Direk KOH	24 Saatlik KOH	Toplam	
Hastalık Süresi	2 Yıldan Az	N	10	7	17
		%	30,3	41,2	34
	2-5 Yıl	N	19	7	26
		%	57,6	41,2	52
	5 Yıldan Az	N	4	3	7
		%	12,1	17,6	14
Toplam		N	33	17	50
		%	100	100	100

Bu çalışmada lazer tedavisi öncesi direkt KOH pozitif 10 hasta (%30,3) daha önce antifungal tedavi almıştı, diğer yandan 23 hasta (%69,7) hiçbir antifungal tedavi kullanmamıştı. Tedavi öncesi direkt KOH testinin negatif olması nedeniyle yapılan 24 saatlik KOH testi sonucu pozitif bulunan 6 hasta (%35,3) daha önce antifungal tedavi almıştı, 11 hasta (%64,7) ise hiçbir antifungal tedavi kullanmamıştı. Lazer tedavisi öncesi yapılan KOH testi pozitifliğine göre antifungal kullanma öyküsü değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,720$ ).

**Tablo 4.** Tedavi öncesi Potasyum hidroksit testinin (Direkt ve 24 Saatlik) antifungal kullanım öyküsüne göre dağılımı.

		İlk Potasyum hidroksit			P
		Direk KOH	24 Saatlik KOH	Toplam	
Daha önce antifungal Tedavi	Almış	n	10	6	16
		%	30,3	35,3	32
	Almamış	n	23	11	34
		%	69,7	64,7	68
Toplam		n	33	17	50
		%	100	100	100

Çalışmada lazer tedavisi öncesi direkt KOH pozitif 25 hastada (%75,8) DLSO, 2 hastada (%6,1) YBO, 3 hastada (%9,1) TDO, 3 hastada (%9,1) KO mevcuttu. Tedavi öncesi direkt KOH testinin negatif olması nedeniyle yapılan 24 saatlik KOH testi sonucu pozitif bulunan 14 hastada

(%82,4) DLSO, 2 hastada (%11,8) YBO, 1 hastada (%5,9) TDO tespit edildi. Lazer tedavisi öncesinde hiçbir hastada proksimal subungual onikomikoz yoktu ve kandidal onikomikozların tamamı direkt KOH'da saptandı. Lazer tedavisi öncesi yapılan KOH testi pozitifliğine göre onikomikoz klinik tipleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,371$ ).

**Tablo 5.** Tedavi öncesi Potasyum hidroksit testinin onikomikoz tiplerine göre dağılımı.

		İlk Potasyum hidroksit			p
		Direk KOH	24 Saatlik KOH	Toplam	
Klinik Tip	Distal Lateral Subungual Onikomikoz	n	25	14	39
		%	75,8	82,4	78
	Yüzeyel Beyaz Onikomikoz	n	2	2	4
		%	6,1	11,8	8
	Total Distrofik Onikomikoz	n	3	1	4
		%	9,1	5,9	8
Kandidal Onikomikoz	n	3	0	3	
	%	9,1	0	6	
Toplam		n	33	17	50
		%	100	100	100

Üç hastaya ait tedavi öncesi ve lazer tedavisi sonrası 12. hafta fotoğrafları Şekil 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Tedaviden 1 ay sonra 4 hastada (%8) KOH testi negatif bulundu. 46 hastada (%92) ise KOH testi pozitif bulundu. Sonuç olarak tedavi sonrası KOH testi ile tedavi öncesi KOH testi pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ( $p=0,736$ ).

En sık görülen tırnak hastalığı olan onikomikoz tüm yüzeyel mantar enfeksiyonlarının da %30'unu oluşturmaktadır.

Son yıllarda araştırmacılar tedavi başarı oranını ilerletmek, advers reaksiyonların insidansını azaltmak, karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalara fayda sağlamak ve ilaç rezistan patojenlerden kaçınmak için ilaç tedavisinin yerine lazer tedavisi uygulamaya çalışmaktadırlar.<sup>8</sup>



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası üç hasta için tırnak görüntüleri.

Onikomikozis tedavisinde lazer kullanımı ile ilgili literatüre bakıldığında klinik olarak şüphelenilen vakalar lazer tedavisine alınmadan önce mikolojik olarak teyit edilmiştir.

Lazer tedavi etkinliğini saptayabilmek için tedavi öncesi ve tedavi sonrası duyarlılığı daha yüksek olan Standart KOH ve 24 saatlik KOH testleri ile çalışmayı gerçekleştirdik.<sup>9</sup> Tedavi öncesi ve tedavi sonrası mikroskopik KOH sonuçlarını karşılaştırarak mikolojik kür olup olmadığını saptadık.

Onikomikoziste lazer çalışmalarının çoğu 1064 nm Nd:YAG long and short pulsed (uzun ve kısa atımlı) lazerler ile yapılmıştır.<sup>4,6,10-15</sup> Hollmig ve ark.'nın<sup>12</sup> yaptığı bir randomize kontrollü çalışmada 27 hastaya 1064 nm Nd:YAG lazer ile iki hafta aralıklarla iki seans tedavi verilmiş, tedavi öncesinde kültür ya da PAS ile tanı doğrulanmıştır. Üç ayda tırnakları etkilenen bütün hastalar kültürle yeniden

değerlendirilmiş ve 12. ayda tedavi edilen grup için ek bir ölçüm ile tırnak klirensi (temizlenmesi) ölçülmüştür. Sonuçlar 3 ayda lazer ile tedavi edilen grupta %33 negatif bir kültür elde edildiğini, buna karşın kontrol grubunda bu oranın %20 olduğunu ve bu dönemde proksimal tırnak klirensinin daha fazla olduğunu, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. 12. ayda tedavi grubu ile kontrol grubu arasında ölçülen tırnak klirensi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştı. Yazarlar lazerin sadece onikomikozda geçici bir etkiye sahip olabileceğini öne sürdüler. Çalışmamıza göre hasta sayıları ve tedavi seans sayıları daha az, seans aralıkları daha kısa idi.

Kimura ve ark.<sup>15</sup> 2012'de 13 hastada (37 ayak tırnağı) bir çalışma yürütmüş ve mikroskopik olarak onikomikozu doğrulanan distrofik tırnakların tedavisinde Cutera™ Nd:YAG long-pulsed (uzun atımlı) lazerin etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmada 5 mm uygulama genişliği (spot size), 0,3 ms atım süresi (pulse duration), 5 Hz tekrarlama hızı (repetition rate), 14 joule/cm<sup>2</sup> (fluence) dozunda 1064nm Nd:YAG lazer tedavisi uygulanmıştı. Tırnaklar 4-8 hafta aralıklarla iki veya üç seans tedavi edilmişti. Değerlendirilen başlıca sonuçlar temiz tırnak büyümesi (bir tırnak bulanıklık skoru kullanılarak) ve negatif mantar mikroskopisi (native preparat) idi. Hastaların çoğunda distal lateral subungual onikomikoz vardı (n=9). 16 haftalık çalışmanın sonunda 19 tırnak (%51) komplet temizlik (temiz tırnak ve negatif mikroskopi) gösterdi, 30 tırnak (%81) orta-tam düzelme gösterdi. Bu çalışmada seans aralığı ve seans sayısı net olmayıp hastaya göre karar verilmişti. Çalışmamızda ise seans aralığı ayda bir olup sabitti ve seans sayısı 3 idi. Hasta sayısı ise bizim çalışmamıza kıyasla çok daha düşüktü. Başarı oranının bizimkine kıyasla yüksek olmasının sebebi tekrarlama hızının yüksek olması olabilir.

Moon ve ark.<sup>13</sup> çalışmasında onikomikozu kültür ve potasyum hidroksit (KOH) testi ile doğrulanan 43 ayak tırnağına ve 12 el tırnağına 4 hafta aralıklarla ClearSense™ Nd:YAG 1064-nm long-pulsed lazer sistemi kullanılarak 5 seans tedavi uygulanmıştı. Tedavi parametreleri 6 mm

uygulama genişliği (spot size), 0,3-200 ms atım süresi (pulse duration), 1-15 Hz tekrarlamaya hızı (repetition rate), 120 joule/cm<sup>2</sup> (fluence) dozunda idi. Çalışmanın başlangıcından 24 hafta sonra tırnaklar yüzey klirensi (klinik iyileşme) ve negatif mikroskopi (KOH) için değerlendirildi. Son tedaviden bir ay sonra 43 tırnağın 30'u negatif mikroskopiye sahipti. 4 tırnak tam iyileşme göstermişti (negatif mikroskopi ve tırnak plağında komplet görsel klirens). 8 hastanın >%80 tırnak klirensine ve 31 tırnağın tırnak yüzey alanında %50-80 klirensine ulaştığı bildirildi. Bu çalışmada lazer enerji değeri (fluence) çalışmamıza kıyasla çok yüksekti, atım süresi ve tekrarlamaya hızı ise çalışmamız ile benzer olup spot size 6 mm idi. Ayrıca seans sayısı da çalışmamıza göre daha fazla idi.

Noguchi ve ark.<sup>14</sup> GentleYAG™ 1064 long-pulsed (uzun atım süreli) Nd:YAG lazer ile 12 mikolojik pozitif (kültür veya PCR ile konfirme edilen) hastanın tırnağını tedavi etmiştir. Ağır hastalığı olan tırnaklar hariç tutulmuştu (>%75 etkilenen yüzey alanı veya >3mm plak kalınlığı). Bu nedenle tedavi edilen grup sadece DLSO tipinde idi. Sadece etkilenen tırnak yüzeyi alanındaki değişikliklerle ölçülen görünür iyileşmenin takip edildiği bu çalışmada mikolojik iyileşme değerlendirilmemişti. 4 haftalık aralarla 3 seans tedavi verilmiş, ilk lazer tedavisinden sonra 3. ve 6. ayda tırnak yüzeyindeki değişikliğe bakılmıştı. 6. ayda 3 vakada > %70 iyileşme, 2 vakada %50-70 iyileşme, 1 vakada %30-50 iyileşme, 5 vakada hiçbir değişiklik görülmemiş 1 vaka ise daha kötüleşmişti. Tedavi parametreleri 6 mm uygulama genişliği (spot size), 0,5 ms atım süresi (pulse duration), tekrarlamaya hızı 2 Hz, 10 joule/cm<sup>2</sup> (fluence) dozunda idi. Yazarlar bu parametreler ile lazer tedavisinin topikal tırnak cilası tedavisinden daha iyi olmadığı sonucuna vardılar. Bu çalışmanın seans aralıkları ve seans sayısı çalışmamız ile benzer olup, tedavi parametrelerinde uygulama genişliği ve tekrarlamaya hızı benzerdi. Fakat değerlendirme ölçütü olarak çalışmamızdan farklı olarak mikroskopik değerlendirme yapılmamıştı. Bu çalışmada hasta sayısı çok az (n=12) tutulmuştu ve klinik olarak sadece DLSO hastaları çalışmaya dahil edilmişti.

Zhang ve ark.<sup>4</sup> long-pulsed Pinpoint™ 1064-nm Nd:YAG Lazer Sistemi kullanarak 1 hafta aralıklarla 8 tedavi seansı (Grup 1) ya da 1 hafta aralıklarla 4 tedavi seansı (Grup 2) ile 33 mikroskopik olarak ve fungal kültürü pozitif olan onikomikoz hastasını tedavi etmişlerdi. Tedavi parametreleri 3 mm uygulama genişliği (spot size), 30 ms atım süresi (pulse duration), 240-324 joule/cm<sup>2</sup> (fluence) dozunda idi. Hastalar 24 hafta boyunca takip edildi. 24 haftalık dönemde mikolojik iyileşme oranlarında (Grup 1: %51; Grup 2: %53) anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca araştırmadan sonraki 2-4 aylık bir süre içinde 10 tırnakta (5 hasta) hastalığın tekrar ettiğini bildirdiler; bu da lazerin sadece büyümeyi geçici olarak inhibe ettiğini ve mantarı tamamen yok etmediğini düşündürdü. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmanın çalışmamızdan en önemli farkı lazer tedavi parametrelerinin oldukça farklı olması ve çalışma içinde seans sayısı farklı olan iki grubun karşılaştırılması idi. Bu gruplardaki seans sayıları ve tedavi aralıkları da çalışmamızdan farklıydı. Değerlendirme ölçütü olarak çalışmamızda olduğu gibi mikolojik iyileşme oranları dikkate alınmıştı.

Nd:YAG lazerin etkili olduğunu gösteren bir başka çalışmada kısa dönem sonuçları etkisiz bulunmuşken seans sayısı arttıkça uzun dönem sonuçlarının daha etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>16</sup>

Mevcut veriler gözden geçirildiğinde birtakım sorunlar ortaya çıkmaktadır. İlk olarak, lazer etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların sonuçlarının çeliştiği ve bu konuda yazarlar arasında fikir birliğinin olmadığı açıktır. Bu durum kısmen çalışma dizaynlarının heterojenliğinden kaynaklanmaktadır. Onikomikoz için kesin teşhis bazı çalışmalarda tek bir test sonucuna <sup>6,10-12,15,17,18</sup> diğerlerinde de mikroskopi, bazı testlerin kombinasyonuna dayandırılmıştır.<sup>5,14,19,20</sup> Bugüne kadar yapılan çalışmalar, onikomikozda etkili bir iyileşmeyi (kür) neyin oluşturduğu ve nasıl ölçüldüğü konusundaki zorluğun altını çizmektedir. Mikolojik tedavi; kültür, mikroskop ve PAS boyaması gibi negatif mikolojik test bulgularına dayanan tırnak klirensi olarak tanımlanır. Ancak bir hasta bir dizi mikolojik testlere tabi tutulduğunda sonuçlar birbirinden farklı olduğunda bu durum komplike bir hal alır. Bununla beraber lazer tedavisi

sonrası kültürün negatifleşmesi tırnak görünümünde iyileşmeyle sonuçlanmayabilir. Tam iyileşme (komplet kür) ise mikolojik ve klinik iyileşmenin (tırnağın görsel olarak mantardan temizlenmesi) kombinasyonudur.

Göz önüne alınması gereken diğer bir faktör araştırmanın süresidir. Çoğu çalışma 12-24 hafta arasında sürerken,<sup>4,6,11,13,15,17-20</sup> bir çalışma 36 hafta,<sup>10</sup> başka bir çalışma ise 1-12 ay<sup>12</sup> arasında sürmüştür. Çalışmamızın süresi ise 12-13 hafta civarında olup literatür ile uyumluydu. Tartışmaya değer diğer konular tırnak kalınlığı ve enfeksiyonun ciddiyetini içermektedir. Onikomikoz tedavisinin herhangi bir tipinde artmış tırnak kalınlığı potansiyel bir engel oluşturmaktadır. Noguichi ve ark.<sup>14</sup> tırnak kalınlığını ölçmüş ve tırnak kalınlığı 3 mm'den büyük olanları dışlamış ve 1064 nm lazerin sadece bu derinliğe kadar nüfuz edebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda ise Total Distrofik Onikomikoz da dahil olmak üzere diğer klinik tiplerdeki her seviye tırnak kalınlığına sahip hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarının olumsuz olmasının muhtemel sebepleri; kullandığımız lazer parametreleri üretici firmanın aplikasyon kartında belirlediği parametrelerden oluşmasıydı. Literatürde standart tedavi protokolleri olmamasına rağmen yapılan çalışmaların çoğunda çok daha yüksek enerjiler kullanılmıştı.<sup>4,13</sup> Tedavi seans sayısı ve seans aralıkları süresinin farklı olmasıydı. Seans sayısı daha fazla ve seans aralığı 1-2 hafta olduğunda daha başarılı sonuçlar alınabilirdi.<sup>4,13</sup> Çalışmamızda Nd:YAG lazerin etkinliğini araştırdığımız için monoterapi olarak lazer kullanıldı. Lazer tedavisi ile kombine olarak sistemik ya da topikal antifungal ajanın kullanılması ile tedavi başarılarımız artabilirdi.<sup>18,21</sup> Çalışmamıza Total Distrofik Onikomikoz da dahil olmak üzere farklı tırnak kalınlığında hastalar dahil edildi. Literatürde bazı çalışmalarda 3 mm'den kalın olmayan ve sadece Distal Lateral Subungual Onikomikoz'lu hastaların dahil edildiği çalışmalarda sonuçlar daha başarılıdır.<sup>15,20</sup>

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, fungal kültür testlerinin yapılmaması ve kontrol grubu olmamasıdır.

Sonuç olarak, Nd:YAG lazer bu parametrelerle uygulandığında sınırlı etkinliğe sahip olup, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için farklı lazer parametreleri ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

#### Çıkar Beyanamesi

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

#### KAYNAKÇA

1. Bueno JG, Martinez C, Zapata B, Sanclemente G, Gallego M, Mesa AC. In vitro activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. Clin Exp Dermatol. 2010;35(6):658-663.
2. Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: A systematic review. Lasers Med Sci. 2014;29(2):823-829.
3. Helou J, Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R. Evaluation of Nd: YAG laser device efficacy on onychomycosis: A case series of 30 patients. Mycoses. 2016;59(1):7-11.
4. Zhang R na, Wang D kun, Zhuo F lin, Duan X han, Zhang X yan, Zhao J ying. Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. Chin Med J (Engl). 2012;125(18):3288-3291.
5. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. J Dermatolog Treat. 2016;27(2):167-172.
6. Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. J Am Acad Dermatol. 2013;69(4):578-582.
7. IBM Corp. IBM SPSS Statistics V24. Published online 2016.
8. Wanitphakdeedecha R, Thanomkitti K, Bunyaratavej S, Manuskiatti W. Efficacy and safety of 1064-nm Nd:YAG laser in treatment of onychomycosis. J Dermatolog Treat. 2016;27(1):75-79.
9. Kurtoğlu F, Yildiz L, Şentürk N, et al. Comparison of diagnostic methods for onychomycosis: A controlled, prospective study. Turk Dermatoloji Derg. 2011;5(2):48-52.
10. Hees H, Jäger MW, Raulin C. Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study. JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft. 2014;12(4):322-329.
11. Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. J Cosmet Laser Ther. 2011;13(1):2-5.
12. Hollmig ST, Rahman Z, Henderson MT, Rotatori RM, Gladstone H, Tang JY. Lack of efficacy with 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet la-

- ser for the treatment of onychomycosis: A randomized, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):911-917.
13. Moon SH, Hur H, Oh YJ, et al. Treatment of onychomycosis with a 1,064-nm long-pulsed Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther.* 2014;16(4):165-170.
14. Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064nm Nd:YAG laser. *Japanese J Med Mycol.* 2013;54(4):333-339.
15. Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, Takamori K, Hiruma M, Suga Y. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(4):496-504.
16. Zhang RN, Zhuo FL, Wang DK, Ma LZ, Zhao JY, Li LF. Different Numbers of Long-Pulse 1064-nm Nd-YAG Laser Treatments for Onychomycosis: A Pilot Study. *Biomed Res Int.* 2020;2020, , Article ID 1216907.
17. Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010;100(3):166-177.
18. Lim EH, Kim HR, Park YO, et al. Toenail onychomycosis treated with a fractional carbon-dioxide laser and topical antifungal cream. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):918-923.
19. Waibel J, Wulkan AJ, Rudnick A. Prospective efficacy and safety evaluation of laser treatments with real-time temperature feedback for fungal onychomycosis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(11):1237-1242.
20. Kalokasidis K, Onder M, Trakatelli MG, Richert B, Fritz K. The Effect of Q-Switched Nd:YAG 1064 nm/532 nm Laser in the Treatment of Onychomycosis In Vivo. *Dermatol Res Pract.* 2013;2013:379725.
21. Bhatta AK, Keyal U, Huang X, Zhao JJ. Fractional carbon-dioxide (CO2) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):916-923.



## The Effect of Delivery Mode on Thiol-Disulfide Balance in the Umbilical Cord Blood

### Doğum Şeklinin Umbilikal Kord Kanındaki Tiyol/Disülfid Dengesine Etkisi

Selda SONGUR DAĞLI<sup>1</sup>  Recai DAĞLI<sup>2</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Günümüzde, oksidatif stress seviyesi sıklıkla tiyol/disülfid dengesini inceleyen metodlar yoluyla saptanır. Elektif sezaryen (ES) ve vajinal doğumlardaki (VD) oksidatif stresi tiyol/disülfid dengesini inceleyerek karşılaştırmayı amaçladık.

**Araçlar ve Yöntem:** Çalışmaya 48 VD ve 57 ES dahil edildi. Çalışmada, standardizasyon amacıyla, spinal anestezi ile yapılan ES'lar incelendi. Plasenta ayrıldıktan hemen sonra umbilikal arterden beş mililitre kan örneği alındı. Serum nativ tiyol, total tiyol, disülfid analiz edildi. Disülfid/nativ tiyol (%), Disülfid/total tiyol (%), and nativ tiyol/total tiyol (%) oranları hesaplandı.

**Bulgular:** ES grubundaki nativ tiyol, total tiyol, disülfid, and disülfid/total tiyol oranları VD grubundan belirgin olarak düşüktü (446.27±48.01 , 484.26±47.50, p<0.001, 493.28±69.14 , 541.43±64.21, p<0.001, 23.75±9.27 , 28.58±11.11, p=0.017 ve 4.68±1.48 , 5.80±2.04, p= 0.002, sırasıyla). Gruplar arasında disülfid/nativ tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranları bakımından farklılık yoktu (p>0.05). Gruplar arasında yaş ortalaması, doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından fark yoktu (p>0.05). ES grubundaki yenidoğanların ilk ve 5. dakika Apgar skorları VD grubundan daha yüksekti (p<0.01).

**Sonuç:** Tiyol/disülfid dengesi doğum yönteminden etkilenmektedir. Vajinal doğumdaki oksidatif stres seviyesi elektif sezaryendekinden daha yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** sezaryen; disülfid; oksidatif stres; tiyol; vajinal doğum.

#### ABSTRACT

**Purpose:** Today, the Oxidative stress level is frequently determined through the methods examining the thiol-disulfide balance. We aimed to compare oxidative stress in elective caesarean sections (ECS) and vaginal deliveries (VD) by examining the thiol-disulfide balance.

**Materials and Methods:** Forty- eight VDs and 57 ECSs were included in the study. For standardization, pregnant women who underwent spinal anesthesia for ECS were examined in the study. Five milliliters of blood samples were taken from the umbilical artery immediately after placenta delivery. Serum native thiol, total thiol, disulfide was analyzed in blood samples. Disulfide/native thiol (%), disulfide/total thiol (%), and native thiol/total thiol (%) ratios were calculated.

**Results:** Native thiol, total thiol, disulfide, and disulfide/total thiol ratios were significantly lower in the ECS group than in the VD group (446.27±48.01 vs 484.26±47.50, p<0.001, 493.28±69.14 vs 541.43±64.21, p<0.001, 23.75±9.27 vs. 28.58±11.11, p=0.017, and 4.68±1.48 vs 5.80±2.04, p= 0.002, respectively). There were no differences between the groups in terms of disulfide/native thiol, and native thiol/total thiol ratios (p>0.05). There were no differences between the groups in terms of mean age, gestational week, and birth weight (p>0.05). First and 5th Apgar scores of the newborn of the ECS group were higher than the VD group (p<0.01).

**Conclusion:** The thiol-disulfide balance is affected by delivery mode. The oxidative stress level in vaginal deliveries is higher than in elective caesarean sections.

**Key Words:** caesarean section; disulfides; oxidative stress; thiols; vaginal delivery

Received: 16.12.2020; Accepted: 19.01.2021

<sup>1</sup> Asst. Prof.Dr., Department of Obstetrics and Gynecology, Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Kırşehir, Turkey.

<sup>2</sup> Assoc. Prof.Dr., Department of Anaesthesiology and Reanimation, Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Kırşehir, Turkey.

Corresponding author: Selda SONGUR DAĞLI, Department of Obstetrics and Gynecology, Kırşehir Ahi Evran University Faculty of Medicine, Kırşehir, Turkey. e-posta: seldasongurdagli@hotmail.com

## INTRODUCTION

A substance that donates electrons is oxidized, and a substance that gains electrons is reduced. Reduction reactions occur via electron transfer and via a change in orbits of electrons in covalent bonds. Oxidized agents are electrophilic and gain electrons from other molecules, and as a result, they produce free radicals.<sup>1</sup> These free radicals are very labile and active, and may be of endogenous or exogenous origin. Thiol-disulfides (TD) are also radicals that are formed in this oxidation process. TD is the sulfide-added form of thiol. The organism tries to preserve the native thiol and TD balance by working together with oxidative and antioxidative systems. Native thiol is oxidized and transforms into the disulfide form and, through the process of the antioxidant mechanism, the sulfide bond is separated and converted back into a thiol.<sup>2</sup> Organisms try to fight these free radicals and prevent cell damage caused by free radicals. Oxidative stress (OS) is a condition that occurs when an organism fails to defend against free radicals. It is thought that the OS plays a role in the etiopathogenesis of many diseases, especially cancer.<sup>3</sup> OS can be tested for practically using the method of Erel et al., which enables the measurement of these metabolites.<sup>2</sup>

Pregnancy is a physiologic process in which oxidant and antioxidant systems work to maintain a balance, and as the trimesters increase, OS increases, women in whom OS increases, pregnancy complications such as hyperemesis gravidarum and preeclampsia may be more severe. In cases of complications, OS may rise and enter a vicious circle.<sup>4-7</sup> When the literature is examined, it is observed that different marker levels were examined in complicated pregnancies or according to the urgency of the delivery.<sup>8-13</sup> However, there are few standardized studies investigating the relationship between delivery mode, TD balance, and OS levels. Accordingly, we planned this research to support the literature.

In this study, we aimed to compare the TD balance in elective caesarean sections (ECS) and vaginal deliveries (VD) using a practical method that has not been sufficiently studied.

## MATERIAL and METHODS

### Study Design

This study is a prospective observational study.

### Study Site

Pregnant women followed up in the Obstetrics and Gynecology Clinic of Kirsehir Ahi Evran University Training and Research Hospital between August 1<sup>st</sup>, 2017, and July 1<sup>st</sup>, 2018, and who underwent VD or ECS were included in the study.

### Inclusion and exclusion criteria

The gestational week was calculated according to the last menstrual date and ultrasonographic examination in the first trimester. Healthy pregnant women in the 37<sup>th</sup>-41<sup>st</sup> gestational week who did not use drugs except iron and folic acid supplementation and who underwent VD or ECS were included in the study.

In this study, only, uncomplicated vaginal term deliveries have were examined in the VD group: Pregnant women with the head presentation, unassisted and no complications VD, who did not require medication, oxygen and intravenous fluid infusion from the beginning of labor to termination were included in the study.

In ECS group, pregnant women whose labor process did not start spontaneously and was performed an elective caesarean section, such as having prior uterine surgery, primiparous with breech presentation, and the secondary elective caesarean section were included in the study. Women who had preeclampsia, gestational diabetes mellitus, placenta previa, placental detachment, and chronic diseases such as hypertension, diabetes mellitus, and connective tissue disease were not included. Besides, pregnant women who had multiple pregnancies, complications during labor such as fever, meconium-stained amniotic fluid, chorioamnionitis, and intrauterine exitus were not included in the study. Pregnant women who needed medication such as oxytocin for induction of labor, were excluded from the study.

#### Procedure:

Two groups were determined: the VD group and the ECS group.

**VD procedures:** After the active phase of the labor action started, the necessary monitoring of the pregnant women was performed. Labors terminating within 8 hours, without needing an episiotomy, and required no medication, intravenous fluids and oxygen therapy during the course were included in the study.

**ECS procedures:** Standard hemodynamic monitoring was performed with electrocardiography (ECG), peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), and noninvasive blood pressure (NIBP) monitoring before the ECS. An intravenous route was obtained, and 500 mL 0.9% NaCl infusion was started.

The type of anesthesia was determined by a joint decision of the pregnant-obstetrician-anesthesiologist tripartite following the American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA). The selected anesthesia technique was performed using standard procedures by an anesthesiologist who was not in the research group and was responsible for obstetric surgery. For standardization, pregnant women who underwent spinal anesthesia for ECS were included in the study.

**Standard spinal anesthesia procedure:** A 26-G spinal needle (Atrocán®, Brown, Germany) was inserted at the L3-L4 or L4-L5 vertebral level with the women in the sitting position, and 10 mg heavy bupivacaine was administered. After checking the settlement of sensory block at the T6 level with a pinprick test, the surgical procedure was permitted. Oxygen (2 L/min) was administered using a nasal mask until the fetus was delivered.

In both methods, the umbilical cord was clamped, and then the placenta was delivered after the baby was delivered. The placenta was removed from the surgical site to obtain blood samples.

#### Data collection procedure

Five-milliliter blood samples were taken from the umbilical artery just after the fetus and placenta were delivered following VD and ECS. The samples were first centrifuged at 3000 rpm and stored at -80°C until required for analysis. Serum native thiol (μmol/L), total thiol (μmol/L), and disulfide (μmol/L) were measured using the method described by Erel and Neselioglu.<sup>2</sup> Disulfide/native thiol (%), disulfide/total thiol (%), and native thiol/total thiol (%) ratios were calculated.

Birth weight (gr), first and 5<sup>th</sup> minute Apgar scores of the newborn, maternal age (years), gestational age (week) were recorded.

#### Ethical Approval and Informed Consent

The Clinical Trials Ethics Committee of the Kirsehir Ahi Evran University approved this study (Date: 03/07/2017, Decision no: 2017-13/138). This observational study was planned following the current Declaration of Helsinki.

Pregnant women who met the inclusion criteria were informed about the research, and an informed consent was obtained from each participant.

#### Data Analysis and Management

The primary outcomes of this study are between-group comparisons of native thiol and total thiol levels, and disulfide/native thiol (%), disulfide/total thiol (%), and native thiol/total thiol (%) ratios.

Secondary outcomes are maternal age (years), gestational age (week), birth weight (gr), first and 5<sup>th</sup> minute Apgar scores of the newborn.

#### Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using SPSS 17.0 version (SPSS Inc., Chicago, IL). The normal distribution of continuous variables was checked using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The Independent t-Test and the Mann-Whitney U test were used to compare continuous variables in normally and

non-normally distributed data, respectively. Descriptive statistics are expressed as n (%), mean±SD, median (Q1-Q3), and 95% Confidence Interval (95%CI).

**RESULTS**

There were a total of 1024 VDs and 1132 ECSs in our clinic in the study period. During the ethics committee approval period, a total of 105 women who met the inclusion criteria, ECSs (n=57, 54.3%) and VDs (n=48, 45.7%) could be included.

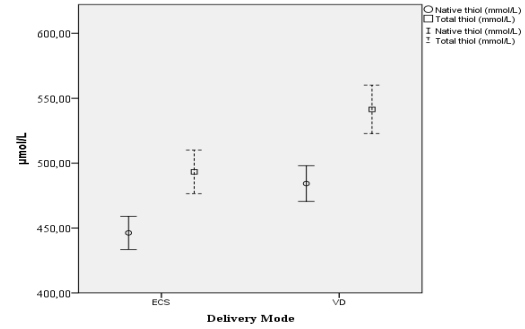
There were no differences between the groups in terms of mean age, gestational week, and birth weight (p>0.05). First Apgar (8.37 (95% CI, 8.20 to 8.54) vs. 8.02 (95% CI, 7.98 to 8.06), p<0.01) and 5th Apgar scores of the newborn (9.51 (95% CI, 9.35 to 9.67) vs 9.02(95% CI, 8.98 to 9.06), p<0.01) of the ECS group were higher than the VD group. The basic data are shown in Table 1.

**Table 1.** Baseline data.

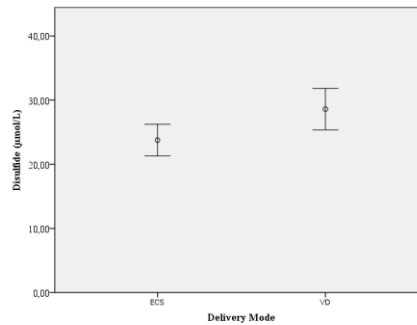
	ECS (n=57) (54.3%)	VD (n=48) (45.7%)	P Value
Maternal age (years)	27.75 ± 4.82 28.00 (23.50 to 32.00)	28.69 ± 5.73 29.00 (24.25 to 32.00)	0.367 <sup>a</sup>
Birth weight (gr)	3372.98 ± 350.35 3400.00 (3150.00 to 3560.00)	3268.75 ± 469.64 3255.00 (3000.00 to 3585.00)	0.196 <sup>a</sup>
Gestational age (week)	38.98± 0.48 39.00 (39.00 to 39.00)	38.52 ± 2.13 39.00 (38.00 to 40.00)	0.148 <sup>b</sup>
Apgar (1. Minute)	8.37±0.64 8.00 (8.00 to 9.00)	8.02±0.14 8.00 (8.00 to 8.00)	<0.01 <sup>b</sup>
Apgar (5. Minute)	9.51±0.60 10.00 (9.00 to 10.00)	9.02±0.14 9.00 (9.00 to 9.00)	<0.01 <sup>b</sup>

ECS: elective caesarean sections, VD: vaginal deliveries, All variables are expressed as n(%), mean±SD, and median (Q1-Q3).  
<sup>a</sup>Independent t-Test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U Test.

Native thiol, total thiol, disulfide, and disulfide/total thiol ratios were significantly lower in the ECS group than in the VD group (446.27±48.01 vs 484.26±47.50, p<0.001, 493.28±69.14 vs 541.43±64.21, p<0.001, 23.75±9.27 vs 28.58±11.11, p=0.017, and 4.68±1.48 vs 5.80±2.04, p=0.002, respectively) (Figure1-2).



**Figure 1.** A comparison of native thiol and total thiol according to delivery mode (ECS: elective caesarean sections, VD: vaginal deliveries, mean±95%CI)



**Figure 2.** A comparison of disulfide according to delivery mode (ECS: elective caesarean sections, VD: vaginal deliveries, mean±95%CI)

There were no differences between the groups in terms of disulfide/native thiol and native thiol/total thiol ratios (p>0.05). A comparison of TD values is shown in Table 2.

**Table 2.** The values of thiol–disulfide hemostasis in the cord blood.

	ECS (n=57) (54.3%)	VD (n=48) (45.7%)	P value
Native thiol (µmol/L)	446.27 ± 48.01 457.60 (411.15 to 487.10)	484.26 ± 47.50 489.75 (453.55 to 516.70)	<0.001 <sup>a</sup>
Total thiol (µmol/L)	493.28 ± 69.14 502.00 (449.50 to 545.50)	541.43 ± 64.21 555.50 (499.00 to 578.50)	<0.001 <sup>a</sup>
Disulfide (µmol/L)	23.75 ± 9.27 24.75 (17.92 to 33.16)	28.58 ± 11.11 29.70 (21.11 to 36.43)	0.017 <sup>a</sup>
Disulfide/Native thiol (%)	5.22 ± 1.78 5.38 (4.08 to 6.47)	5.14 ± 1.74 5.42 (4.28 to 6.32)	0.809 <sup>a</sup>
Disulfide/Total thiol (%)	4.68 ± 1.48 4.85 (3.77 to 5.73)	5.80 ± 2.04 6.07 (4.67 to 7.24)	0.002 <sup>a</sup>
Native thiol/Total thiol (%)	90.75 ± 3.12 90.29 (88.54 to 92.49)	89.71 ± 3.48 89.16 (87.34 to 91.44)	0.059 <sup>b</sup>

ECS: elective caesarean sections, VD: vaginal deliveries, All variables are expressed as n(%), mean±SD, and median (Q1-Q3).

<sup>a</sup>Independent t-Test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U Test.

## DISCUSSION

We found that OS was significantly higher in the VD group than in the ECS group. Disulfide levels, which reflect OS, were higher in the VD group than in the ECS group. Besides, native thiol levels, which reflect antioxidation, were also higher in the VD group than in the ECS group. In addition, we found that Apgar scores were statistically higher in the ECS group, but this was not clinically significant.

Işık et al. showed that native and total thiol levels were higher in the VD group, but unlike our study, they found no difference between the groups in terms of the disulfide/total thiol ratio.<sup>14</sup> In that study, there was no information regarding whether a standard anesthesia protocol was performed or not. It is known that the type of anesthesia, the drugs used, and the amount of oxygen administered can affect OS.<sup>15, 16</sup> We included women who underwent only standard spinal anesthesia during ECS to eliminate factors that affect OS levels.

Cindrova-Davies et al. performed a pathologic and chemical study on placentas to assess OS levels after VD and ECS. They found that OS level was higher in the VD group than in the ECS group, as we found in our study.<sup>17</sup> Tai-Ho Hung et al. performed a study on both maternal and placental tissues to determine if the form of labor affected OS levels. The authors found that the OS level was higher in the VD group than in the ECS group. However, there was also no standardization for the type of anesthesia and labor in their study.<sup>13</sup> Vakilian et al. performed a similar study to ours, but used thiobarbituric reactive substances (TABRS), total antioxidant power (TAP), and total thiol molecules (TTM) as markers. They found that the OS level was higher in the VD group than in the ECS group in accordance with our findings. Once again, there was no standardization for VD and ECS in that study.<sup>9</sup>

Parmigiani et al. evaluated OS by looking at the value of reactive oxygen metabolites (ROMs) in umbilical cord blood, and concluded that newborns' antioxidant mechanisms affected OS, and that OS was not affected by delivery mode.<sup>18</sup> In that study, ROMs, which represent OS and occur in the last step, were examined. In our

study, both oxidation and antioxidant markers were studied separately. The disulfide ratio, which represents OS, and the native thiol ratio, which represents antioxidation, were higher in the VD group than in the ECS group.

The OS level may be affected by changes in steroid hormone and melatonin levels during the day.<sup>19</sup> In our study, ECSs were performed during daytime and VDs in all hours of the day. The difference in OS level between groups may be due to this reason. In our study, thiol balance was measured only in cord blood sample. The simultaneous measurement of thiol balance in the maternal serum samples could be valuable in order to validate the results. Therefore, future studies involving the VDs and ECSs that will take place in the same period were planned. As a result, the thiol-disulfide balance was affected by the delivery mode. The oxidative stress level in the vaginal deliveries was higher than in the elective caesarean sections.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

## Acknowledgements

We would like to thank the team of biochemistry laboratory for the assistance in this research.

## REFERENCES

1. Arasimowicz M, Floryszak-Wieczorek J, Milczarek G, Jelonek T. Nitric oxide, induced by wounding, mediates redox regulation in pelargonium leaves. *Plant Biol (Stuttg)* 2009;11(5):650-663.
2. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47(18):326-332.
3. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(3): 287-299.
4. Kundi H, Erel O, Balun A, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J* 2015;49(2):95-100.
5. Ergin M, Cendek BD, Neselioglu S, Avsar AF, Erel O. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol* 2015;35(10):788-792.
6. Korkmaz V, Kurdoglu Z, Alisik M, et al. Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(23):3848-3853.
7. Onat T, Kırmızı DA, Başer E, et al. The relationship between oxidative stress and preeclampsia. The serum ischemia-modified albumin levels and thiol/disulfide homeostasis. *Turk J Obstet Gynecol* 2020;17(2):102-107.
8. Lurie S, Matas Z, Boaz M, Fux A, Golan A, Sadan O. Different degrees of fetal oxidative stress in elective and

- emergent cesarean section. *Neonatology*. 2007;92(2):111-115.
9. Vakilian K, Ranjbar A, Zarganjfard A, et al. On the relation of oxidative stress in delivery mode in pregnant women; a toxicological concern. *Toxicol Mech Methods*. 2009;19(2):94-99.
  10. Wang M, Liang Q, Li H, et al. Normal pregnancy-induced amino acid metabolic stress in a longitudinal cohort of pregnant women: novel insights generated from UPLC-QTOFMS-based urine metabolomic study. *Metabolomics*. 2016;12(8):131.
  11. Kacerovsky M, Tothova L, Menon R, et al. Amniotic fluid markers of oxidative stress in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(11):1250-1259.
  12. Aksoy AN, Gözükara I, Kucur SKI, Batmaz G, Laloğlu E, Bulut E. Spontan vajinal doğum yapan hastalarda maternal serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve malondialdehit düzeylerindeki değişimlerin araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bül*. 2015;46(1):6-12.
  13. Hung TH, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL. The associations between labor and delivery mode and maternal and placental oxidative stress. *Reprod Toxicol* 2011;31(2):144-150.
  14. Ulubas Isik D, Akdas Reis Y, Bas AY, et al. The effect of the modes of delivery on the maternal and neonatal dynamic thiol-disulfide homeostasis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(23):3993-3997.
  15. Yalcin S, Aydogan H, Kucuk A, et al. Supplemental oxygen in elective cesarean section under spinal anesthesia: Handle the sword with care. *Braz J Anesthesiol*. 2013;63(5):393-397.
  16. Kulacoglu H, Ozdogan M, Gurer A, et al. Prospective comparison of local, spinal, and general types of anaesthesia regarding oxidative stress following Lichtenstein hernia repair. *Bratisl Lek Listy*. 2007;108(8):335-339.
  17. Cindrova-Davies T, Yung HW, Johns J, et al. Oxidative stress, gene expression, and protein changes induced in the human placenta during labor. *Am J Pathol*. 2007;171(4):1168-1179.
  18. Parmigiani S, Payer C, Massari A, Bussolati G, Bevilacqua G. Normal values of reactive oxygen metabolites on the cord-blood of full-term infants with a colorimetric method. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2000;71(1-2):59-64.
  19. Chiba T, Omori A, Takahashi K, et al. Correlations between the detection of stress-associated hormone/oxidative stress markers in umbilical cord blood and the physical condition of the mother and neonate. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(5):958-964.

## Sağlıklı Bireylerde İki Farklı Optik Koherens Tomografi Anjiyografi Cihazının Karşılaştırılması

### A Comparison of Two Different Optical Coherence Tomography Angiography Devices in Healthy Eyes

Sebile Üstün ÇOMÇALI<sup>1</sup>  Cemal ÇAVDARLI<sup>1</sup>  Mehmet Numan ALP<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı iki farklı optik koherens tomografi (OKT) anjiyografi cihazından elde edilen verileri karşılaştırmaktır.

**Araçlar ve Yöntem:** Kliniğimize rutin göz muayenesi için başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 18 hastanın 33 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma dahilinde değerlendirilen tüm gözlerden hem swept-source DRI OKT Triton (Topcon Inc, Tokyo, Japan) hem de AngioVue OKT (Optovue, Fremont, California) cihazları aracılığı ile ölçüm yapılmıştır. Yüzeysel vasküler dansite, derin vasküler dansite ve koryokapillaris vasküler dansite 5 farklı noktada değerlendirilmiştir. Bu noktalardaki değerlendirmeler için santral 1 mm çapındaki fovea alanı ile 1-3 mm arasında bulunan temporal parafovea, üst parafovea, nazal parafovea ve alt parafovea bölgelerindeki ölçümler kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 18 gönüllünün 10'u (%55.6) kadın, 8'i (%44.4) erkek idi. Olguların yaş ortalaması 38.7±7.9 yıl olarak tespit edilmiştir. Tüm gözlerde Snellen'e göre düzeltilmiş görme keskinliği 20/20 idi ve göz içi basınç ölçümleri de normal sınırlardaydı. Yapılan ölçümlerde; yüzeysel vasküler dansite 1 noktada, derin vasküler dansite 4 noktada ve koryokapillaris vasküler dansite ölçümlerin tamamında, AngioVue ölçümleri daha yüksek değerli olacak şekilde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05).

**Sonuç:** Retina vasküler dansite değerlendirmesi yapılırken cihazlar arasındaki analiz farklılıklarına dikkat edilmesi gerekmektedir. Hasta takiplerinde aynı cihazın kullanılması ve cihazlar arasında karşılaştırmanın güvenilir olmayabileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** koryokapillaris; optik koherens tomografi anjiyografi; retina

#### ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study is to compare the data obtained from two different optical coherence tomography (OCT) angiography devices.

**Materials and Methods:** Thirty-three eyes of 18 patients without any systemic disorder who applied to our clinic for a routine eye examination were included in the study. All eyes were measured both with swept-source DRI OCT Triton (Topcon Inc, Tokyo, Japan) and AngioVue OCT (Optovue, Fremont, California) devices. Superficial vascular density, deep vascular density, and choriocapillaris vascular density were evaluated at 5 different points. The evaluation points were as follows: the central foveal area with a diameter of 1 mm and the temporal parafovea, superior parafovea, nasal parafovea, and inferior parafovea regions which are between 1-3 mm of the diameter.

**Results:** 10 (55.6%) of the 18 volunteers included in the study were female and 8 (44.4%) were male. The best corrected visual acuity of Snellen was 20/20 in all eyes and the intraocular pressure measurements were all within normal limits. Statistically significant differences were found in the superficial vascular density measurements at 1 point, in the deep vascular density measurements at 4 points, and in the choriocapillaris vascular density measurements at 5 points (p <0.05). The reference measurement points of AngioVue were detected at higher levels.

**Conclusion:** During the retinal vascular density evaluation, the difference of analyses between the devices should be considered. It should be kept in mind that the same devices should be used in the patient follow-ups, and the comparisons between devices may not be reliable.

**Key Words:** choriocapillaris; optical coherence tomography angiography; retina

Gönderilme tarihi: 27.12.2020, Kabul edilme tarihi: 17.01.2021

<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Sebile Üstün Çomçalı, Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye. e-posta: sebilecomcali@gmail.com

**Makaleye atf için:** Üstün Çomçalı S, Çavdarlı C, Alp MN. Sağlıklı bireylerde iki farklı optik koherens tomografi anjiyografi cihazının karşılaştırılması. Ahi Evran Med J. 2021;5(1):28-32.

## GİRİŞ

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) damar içindeki eritrositlerin hareket kontrastından kan akışını tespit eden, invaziv olmayan yeni bir görüntüleme yöntemidir.<sup>1</sup> Retina ve koroidin mikrovasküler yapısının yüksek çözünürlüklü, üç boyutlu değerlendirilmesini sağlayan teknik yüzeysel ve derin retinal kapiller pleksusun haritalanmasına ve damar yoğunluğunun belirlenmesine izin verir ve aynı zamanda foveal mikrovasküler ağda patolojik değişiklikleri göstermede fayda sağlar.<sup>2,3</sup> Geleneksel olarak retinal mikrovasküler ağ invaziv bir yöntem olan fundus fluorescein anjiyografi (FFA) ile değerlendirilmektedir. FFA iki boyutlu bir yöntemdir, zaman gerektirir ve aynı zamanda bazen yoğun sızıntı olması görüntülerin yorumu zorlaştırabilir.

Swept-source (SS) optik koherens tomografi (OKT) teknolojisinde, geleneksel spektral domain OKT'sinden daha uzun dalga boyuna sahip bir infrared ışık kullanılır. Bu, optik opasiteler varlığında dokuya daha iyi nüfuz edilmesini ve daha iyi bir görüntülemenin yapılmasını sağlar. Topcon firması tarafından SS OKT eşleşmesinden faydalanan yenilikçi bir OKTA algoritması olan OCTARA yazılımı (OKTA Oran Analizi) ile aksenel çözünürlükten ödün vermeden kan akış hızındaki düşüklüğün ve hareket artefaktlarındaki azalmanın saptanma hassasiyetinin artırılması amaçlanmaktadır.<sup>4</sup>

OKTA için Optovue Angiovue sistem teknolojisi ise split spektrum amplitüd-dekorelasyon anjiyografi algoritması (SSADA) kullanılarak angiovue görüntüleme sistemine dayanmaktadır, SSADA algoritması eritrositlerin dinamik hareketini yakalayıp perfüze retinal vasküleritenin yüksek çözünürlüklü ve 3 boyutlu görselleştirilmesini sağlamaktadır.<sup>5</sup>

OKTA cihazlarında bulunan farklı yazılım ve algoritmalar hasta ölçüm sonuçlarında farklı değerler ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür. Bundan dolayı bu çalışmada iki farklı cihazdan elde edilen verilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya kliniğimize rutin göz muayenesi için başvuran ve herhangi bir hastalığı olmayan 18 hastanın 33 gözü dahil edilmiştir. Tüm gönüllülere kapsamlı bir muayene yapılmıştır. Snellen eşeli ile düzeltilmiş görme keskinliği ölçümü, biyomikroskopik ön ve arka segment değerlendirmesi, göz içi basıncı ölçümleri yapılmıştır. Diyabet ve sistemik hipertansiyon gibi vasküler sistemi etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olanlar, herhangi bir oftalmik veya sistemik hastalığı olanlar, herhangi bir sistemik veya topikal ilaç tedavisi alanlar, sferik eşdeğerleri  $\pm 2.5$  D den büyük olanlar çalışma dışında bırakılmışlardır.

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından (Tarih: 27.12.2018 E-18-2321) gerekli onaylar alındıktan sonra başlandı ve çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirildi. Tüm gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

### OKTA Ölçümleri

OKTA ölçümleri için SS OKTA (DRI OCT Triton, Topcon Inc, Tokyo, Japan) ve AngioVue OKTA (Optovue, Fremont, California) cihazları kullanılmıştır.

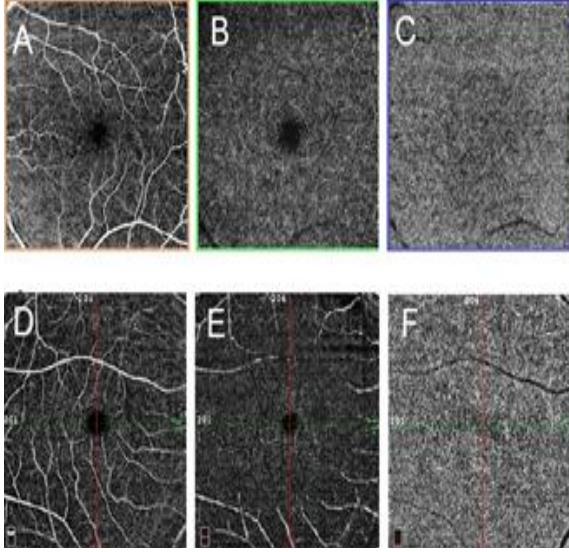
SS OKTA 1050 nm dalga boylu ışık kullanılmaktadır ve saniyede 100.000 adet A-tarama gerçekleştirebilmektedir. Hacimsel OKT taramaları, yaklaşık olarak toplam 4 saniyelik bir OKT tarama süresi içinde 3 x 3 mm'lik bir görüş alanı üzerinde elde edilebilmektedir. B-taraması konumlarının her biri, tekrarlı olarak 4 defa taramaktadır.<sup>4,6</sup>

AngioVue OKTA cihazı 840 nm dalga boylu bir ışık kaynağı ve 50 nm bant genişliği kullanarak saniyede 70.000 A-tarama hızına sahiptir. Her OKTA volümü bir sonraki örnekleme konumuna geçmeden önce her sabit konumda iki ardışık B-tarama ile 304x304 A-tarama içerir.<sup>5,6</sup>

Yapılan görüntülemelerin sinyal gücü ve kalitesi  $6/10^3$ 'ün üzerinde olanlar değerlendirmeye alınmıştır. Yüzeysel



vasküler dansite, derin vasküler dansite ve koryokapillaris vasküler dansite cihazlar tarafından otomatik olarak ölçüm yapılan 5 farklı noktada değerlendirilmiştir. Bu noktalar santral 1 mm çapındaki fovea alanı ve 1-3 mm arasında bulunan temporal parafovea, üst parafovea, nazal parafovea ve alt parafovea olarak 4 farklı alan belirlenmiştir (Resim 1). Çalışma dahilinde değerlendirilen tüm gözlerden her iki cihazla ölçümler yapılmıştır.



**Resim 1.** A, B ve C SS OKTA ile alınan OKTA görüntüleri, D, E ve F AngioVue ile elde edilen OKTA görüntüleri. A ve D yüzeysel kapiller vasküler dansite, B ve E derin kapiller vasküler dansite, C ve F koryokapillaris vasküler dansite görüntüleri.

OKTA: Optik koherans tomografi anjiyografi

### İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen veriler SPSS (Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmalar eşleştirilmiş t-testi ile incelenmiştir. Sonuçlar  $p < 0.05$  için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 18 gönüllünün 10'u (%55.6) kadın, 8'i (%44.4) erkek idi. Olguların yaş ortalaması  $38.7 \pm 7.9$  yıl olarak tespit edilmiştir. Tüm gözlerde Snellen' e göre düzeltilmiş görme keskinliği tam (20/20) olup, göz içi basınç ölçümleri de normal sınırlarda bulunmuştur.

Sonuçlar incelendiğinde yüzeysel vasküler dansite ölçümlerinde 1 noktada, derin vasküler dansite ölçümlerinde 4 noktada ve koryokapillaris vasküler dansite ölçümlerinin tamamında AngioVue ölçümlerinde daha fazla olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Sonuçlar tablo 1,2 ve 3'te sırasıyla sunulmuştur.

**Tablo 1.** İki cihaz arasında yüzeysel kapiller vasküler dansite karşılaştırılması.

	Yüzeysel kapiller vasküler dansite (n=33)				
	Fovea	Temporal parafovea	Üst parafovea	Nazal parafovea	Alt parafovea
SS OKTA (Ortalama±Standart sapma, %)	19.3±5.4	45.5±2.1	45.6±5.1	44.6±2.4	47.7±2.8
AngioVue OKTA (Ortalama±Standart sapma, %)	18.6±7.8	48±5.1	47.9±5.7	45.8±4.9	49.2±5.6
P	0.531	0.014	0.104	0.176	0.055

OKTA: Optik koherans tomografi anjiyografi, SS: Swept-source

**Tablo 2.** İki cihaz arasında derin kapiller vasküler dansite karşılaştırılması.

	Derin kapiller vasküler dansite (n=33)				
	Fovea	Temporal parafovea	Üst parafovea	Nazal parafovea	Alt parafovea
SS OKTA (Ortalama±Standart sapma, %)	18.6±6.6	46.4±3.1	48.3±6.4	48.1±3.8	49.1±3.3
AngioVue OKTA (Ortalama±Standart sapma, %)	34.9±8	52.9±4.8	51.4±5.5	53.6±5.6	50.3±5.1
P	0.001	0.001	0.031	0.001	0.337

OKTA: Optik koherans tomografi anjiyografi, SS: Swept-source

**Tablo 3.** İki cihaz arasında koryokapillaris vasküler dansite karşılaştırılması.

	Koryokapillaris vasküler dansite (n=33)				
	Fovea	Temporal parafovea	Üst parafovea	Nazal parafovea	Alt parafovea
SS OKTA (Ortalama±Standart sapma, %)	52.4±3.3	52.5±3.5	50.8±3	53±1.5	53±1.8
AngioVue OKTA (Ortalama±Standart sapma, %)	64.5±5.3	68.2±3.5	68.9±3.8	67±3.7	69.7±4
P	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

OKTA: Optik koherans tomografi anjiyografi, SS: Swept-source

## TARTIŞMA

Retinada vasküler yapıları değerlendirmede uzun yıllardan beri kullanılan floresein anjiografinin invaziv bir girişim olması ve daha çok yüzeysel kapiller ağ hakkında bilgi vermesi gibi sınırlılıkları bilinmektedir. Bu nedenle hem non-invaziv olması hem de derin kapiller ağda da görüntüler alınabilmesi amacıyla yeni yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. İlk olarak, kan akışının ölçülmesi için Doppler temelli yöntemler araştırılmış ancak teknik olarak retina damarına paralel olan akıma duyarlı olduğu için akım hızını değerlendirmede yetersiz kalmıştır.<sup>7,8</sup>

Klinik pratiğimize giren “spektral domain” OKT (SD-OKT) ile daha hızlı ve daha kaliteli görüntüler daha az hareket artefaktı ile değerlendirilebilmektedir. Daha sonraki yıllarda kullanıma giren “swept source” OKT’ler SD-OKT’ye göre daha derin tarama özelliğine, daha yüksek çözünürlüğe sahiptir.<sup>9,10</sup> OKT ile zamanla yüksek çözünürlüklü retinal kesitler alınması sonrasında geliştirilen OKT temelli anjiografide ise retina damarlarına dik olarak ölçüm aldığı için retina ve koroid dolaşımını görüntüleme daha hassas sonuçlar alınmıştır.<sup>9,10</sup> OKTA’nın non-invaziv olmasının yanında retinada derin kapiller ağ ve peripapiller kapiller ağ görüntüleyebilmesi ve hızlı sonuçlar elde edilmesi avantajları olarak görülmektedir. Bu sayede hastalıkların tanımlanması, patogenezinin araştırılması ve yeni tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayabileceği düşünülmüştür. Daha sonra gerçekleştirilen birçok çalışmada oklüzyonla seyreden retinal vasküler hastalıklar, diyabetik retinopati, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, kalıtsal hastalıklar, üveitler ve optik sinirle ilgili hastalıklarda OKTA ile patolojiler tanımlanmış ve klinik faydası ortaya konulmuştur.<sup>9</sup>

Günümüzde farklı markalar tarafından geliştirilmiş OKTA cihazları mevcuttur. Literatürde bu cihazların birbiri ile uyumlarını değerlendiren birçok çalışma mevcuttur.<sup>6,11-13</sup> Bu çalışmada ise, Optovue AngioVue modeli ile Topcon SS-OKTA modeli arasında sağlıklı gönüllüler üzerinde karşılaştırma yapılmıştır. Yüzeysel kapiller vasküler dansite değerlendirmesinde sadece temporal parafoveada AngioVue ölçümlerinde daha fazla olacak şekilde istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Derin kapiller vasküler dansite incelenmesinde ise alt parafovea hariç tüm noktalarda AngioVue ölçümlerinde daha fazla olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Koryokapillaris vasküler dansite incelenmesinde de tüm noktalarda AngioVue ölçümlerinde daha fazla olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu sonuçlar AngioVue cihazının daha yüksek damar görünürlüğüne sahip bir cihaz olduğunu düşündürmektedir.

Kee ve ark.<sup>6</sup> yapmış oldukları çalışmalarında SS OKTA ve AngioVue OKTA cihazlarını glokomlu olgular ve sağlıklı gönüllüler üzerinde karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada AngioVue OKTA’nın daha iyi diyagnostik kapasitesinin olduğu vurgulanmıştır. Li ve ark.<sup>11</sup> çalışmalarında SS OKTA ve AngioVue OKTA cihazında dahil 5 farklı OKTA cihazını karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak cihazlar arasında zayıf bir uyum olduğunu ancak AngioVue cihazının en yüksek damar görünürlüğüne sahip cihaz olduğunu bildirmişlerdir. Lu ve ark.<sup>12</sup> ise SS OKTA ve AngioVue OKTA cihazında dahil 4 farklı OKTA cihazını karşılaştırmışlar ve vasküler dansite ölçümlerinde anlamlı bir farklılık olduğunu saptamışlardır. Corvi ve ark.<sup>13</sup> AngioVue OKTA cihazında dahil 7 farklı OKTA cihazını karşılaştırdıkları çalışmalarında cihazlar arasında karşılaştırma yapmanın neredeyse imkansız olduğunu, vasküler dansitenin cihazlar arasında birbiri ile değiştirilebilir olmadığını vurgulamışlardır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar bu çalışma sonuçları ile de benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak; retinal vasküler dansite değerlendirmesi yapılırken, cihazlar arasındaki analiz farklılıklarına dikkat edilmesi gerekmektedir. Hasta takipleri esnasında ölçüm güvenilirliği açısından aynı cihazın kullanılmasının önem arz ettiği ve cihazlar arası sonuç kıyaslamalarında güvenilir sonuçlara ulaşılamayabileceği akılda tutulmalıdır.

## Çıkar beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

**KAYNAKÇA**

1. De Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitreol.* 2015;1(5):1-15.
2. Chalam K, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(1):84-92.
3. Falavarjani KG, Sarraf D. Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid; current applications and future directions. *J Current Ophthalmol.* 2017;29(1):1-4.
4. Stanga PE, Tsamis E, Papayannis A, Stringa F, Cole T, Jalil A. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angio™ (Topcon Corp, Japan): Technology Review. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:13-17.
5. Huang D, Jia Y, Gao SS, Lumbroso B, Rispoli M. Optical Coherence Tomography Angiography Using the Optovue Device. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:6-12.
6. Kee AR, Yip VCH, Tay ELT, et al. Comparison of two different optical coherence tomography angiography devices in detecting healthy versus glaucomatous eyes - an observational cross-sectional study. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):1-16.
7. Yu L, Chen Z. Doppler variance imaging for three-dimensional retina and choroid angiography. *J Biomed Opt.* 2010;15(1):016029.
8. Makita S, Jaillon F, Yamanari M, et al. Comprehensive in vivo micro-vascular imaging of the human eye by dual-beam-scan Doppler optical coherence angiography. *Opt Express.* 2011;19(2):1271-1283.
9. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1-55.
10. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol.* 2017;7(3):115-129.
11. Li XX, Wu W, Zhou H, et al. A quantitative comparison of five optical coherence tomography angiography systems in clinical performance. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(11):1784-1795.
12. Lu Y, Wang JC, Cui Y, et al. A quantitative comparison of four optical coherence tomography angiography devices in healthy eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* (2020) doi: 10.1007/s00417-020-04945-9.
13. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurengi G, Giani A. Reproducibility of vessel density, fractal dimension and foveal avascular zone using 7 different optical coherence tomography angiography devices. *Am J Ophthalmol.* 2018;186:25-31.

## Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Sonrası Morbid Obez Hastalarda Akdeniz Diyetinin Etkinliği

### The Effectiveness of Mediterranean Diet in Morbid Obese Patients after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

Mehmet Nuri KOŞAR<sup>1</sup>  Umur Rıza GÜNDÜZ<sup>1</sup>  Onur İlkay DİNÇER<sup>1</sup>  Tuğrul ÇAKIR<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Obezite, morbidite ve mortalite sorunlarının artmasına neden olan dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biridir. Cerrahi tedavi, son yıllarda ön plana çıkmakla birlikte Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (LSG) sonrası tüm hastalara belli bir diyet reçete edilmekte ve eski beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmamızda LSG sonrası verilen iki farklı diyet reçetesinin etkinliği araştırılmıştır.

**Araçlar ve Yöntem:** Morbid obezite nedeni ile LSG yapılan hastalar (n=80), 1200 kalorilik Akdeniz proteininden zenginleştirilmiş ve standart protein kaynağı içeren diyet alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grupta 40 hasta prospektif gözlemsel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışma grubu demografik verilerine göre değerlendirildiğinde hastaların %80'inin kadınların oluşturduğu ve yaş ortalamasının 39.41±10.3 (min:19, max:61) yıl olduğu görüldü. Tüm hastalarda kilo, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ve ultrasonografik karaciğer yağlanma derecesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi (p<0.001). Hastaların diyet gruplarına göre kilo ve VKİ farkları karşılaştırıldığında, akdeniz diyeti uygulanan hastalarda kilo ve VKİ değerlerindeki azalmanın normal diyet uygulanan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı (p=0.147, p=0.485,sırasıyla).

**Sonuç:** Çalışmamızda etkin yöntemin cerrahi olduğu, diyet tiplerinin kilo verimi ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının düzelmesinde cerrahi kadar etkin olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** akdeniz diyeti; bariatrik cerrahi; non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; obezite

#### ABSTRACT

**Purpose:** Obesity is one of the most important health problems in the world that causes increased morbidity and mortality problems. Although surgical treatment has come to the fore in recent years, a certain diet is prescribed to all patients after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) and it is aimed to change the old eating habits. In our study, the effectiveness of two different dietary prescriptions given after LSG was investigated.

**Materials and Methods:** Patients who underwent LSG due to morbid obesity (n=80) were divided into two groups as diet enriched with 1200-calorie Mediterranean protein and containing a standard protein source. 40 patients in each group were prospectively analysed observationally.

**Results:** When the study group was evaluated according to demographic data, it was seen that 80% of the patients were women and the average age was 39.41±10.3 (min:19, max:61) years. A statistically significant decrease was observed in weight, body mass index (BMI) and ultrasonographic liver fatty levels in all patients (p<0.001). When the weight and BMI differences of the patients were compared according to the diet groups, it was observed that the decrease in weight and BMI values was higher in the patients who were applied the Mediterranean diet compared to the patients who received the normal diet, but this difference was not statistically significant (p =0.147, p =0.485 respectively).

**Conclusion:** In our study, it was concluded that the effective method is surgery, and diet types are not as effective as surgery in weight loss and recovery of non-alcoholic fatty liver disease.

**Key Words:** bariatric surgery; Mediterranean diet; non-alcoholic fatty liver disease; obesity

Gönderilme tarihi: 20.09.2020, Kabul edilme tarihi: 06.02.2021

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Mehmet Nuri KOŞAR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Antalya, Türkiye.  
e-posta: drkome@hotmail.com

Makaleye atf için: Koşar MN, Gündüz UR, Dinçer Oİ, Çakır T. Laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası morbid obez hastalarda akdeniz diyetinin etkinliği. Ahi Evran Med J. 2021;5(1):33-37.

## GİRİŞ

Obezite, morbidite ve mortalite sorunlarının artmasına neden olan dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biridir. Obez insanlarda yaşam kalitesi bedensel boyut puanı obez olmayanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.<sup>1</sup> Ayrıca obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser dahil bir dizi kronik hastalık için önemli bir risk faktörüdür. Obezite tedavisinde beslenme (diyet), egzersiz, davranış değişikliği, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi yaklaşımları mevcuttur.<sup>2</sup> Son yıllarda morbid obezitenin tedavisinde bariatrik cerrahinin diğer tedavi yöntemleri olan diyet kısıtlaması, fiziksel egzersiz ve medikal tedaviye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>3-5</sup> Ayrıca bariatrik cerrahi, tip 2 diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi obezite ile ilişkili kronik hastalıkların iyileştirilmesi açısından medikal tedaviden daha etkilidir.<sup>2,5</sup> Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği'ne (ASMBS) göre, LSG dünya çapında en çok uygulanan bariatrik ameliyat haline gelmiştir.<sup>6</sup> Ancak cerrahi tedavi, son yıllarda ön plana çıkmakla birlikte LSG sonrası tüm hastalara belli bir diyet reçete edilmekte ve eski beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu yüzden postoperatif değerlendirme ve diyet yönetimi bariatrik cerrahinin hayati bir bileşeni olmuş ve postoperatif diyet planlaması her klinik tarafından yapılabile hale gelmiştir.<sup>7</sup> Yakın zamanda yapılan bir araştırma, hastaların LSG'den sonra reçete edilen diyet uyumunun az olduğunu göstermiştir.<sup>8</sup> Bir diğer konu özellikle obez hastalarda ve Tip 2 DM hastalarında karşımıza çıkan non-alkolik karaciğer yağlanmasıdır ve popülasyonun üçte birini etkileyen bir halk sağlığı sorunudur.<sup>9</sup> Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hepatositlerde trigliserid birikimine bağlı karaciğer yağlanması non-alkolik steatohepatite, siroza ve hepatoselüler karsinoma kadar uzanan bir yelpazeyi içerir.<sup>9</sup> Ayrıca Akdeniz tipi beslenmenin mortalite ve kalp hastalıklarına yakalanmayı azalttığına dair destekleyici yayınlar mevcuttur.<sup>10,11</sup> Çalışmamızda bu yüzden LSG sonrası verilen iki farklı diyet reçetesinin hem kilo verimi üzerine hem de karaciğer yağlanması üzerine etkileri araştırılmıştır.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

## Çalışma Popülasyonu

Bu çalışma, Kurumsal Etik Kurul onayı (Onay Tarihi-Protokol No: 14.03.2019 - 9/11) alındıktan sonra 2008-2017 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Bu araştırma, tek merkezli, ulusal üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesinde obezite tanısı ile tedavi gören hastalarda prospektif gözlemsel olarak yapılmıştır. Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında, VKİ 35 üzerinde olup ek hastalığı bulunan (Diyabet, Hipertansiyon, Astım, Uyku Apne Sendromu) ve VKİ 40 üzerinde olup ek hastalığı bulunmayan, LSG uygulanan 80 hasta dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olan ve çalışmaya onay vermeyen hastalar çalışma dışında tutuldu.

## Değerlendirme

Cerrahi sonrası kilo verimi için, beslenme kılavuzlarına uygun olarak ameliyat sonrası taburcu olduktan sonra hastalar LSG için özel olarak tasarlanmış bir diyet uyguladılar: İlk 10-15 gün tanesiz sıvı gıda alımını takiben püre bazlı diyetle değiştirilen bir sıvı diyet ve sonraki 3-4 hafta yumuşak katı gıda diyeti uygulandı. Ameliyattan bir ay sonra hastalara, vücut ağırlığında, yağ kütlelerinde ve iç organ kütlelerinde önemli bir yağsız kütle kaybı yaratmayan ve yararlı olduğunu gösterdiğimiz Akdeniz proteiniyle zenginleştirilmiş bir diyet (APZD) uygulamaları talimatı verildi.<sup>12</sup> APZD gıda planları, tek tek gıda maddelerine belirli bir miktar atanarak NUTRIGEO sürüm 8 (Progeo, Ascoli Piceno, İtalya) kullanılarak geliştirilmiştir. Her yemek planı [50.21 MJ gün<sup>-1</sup> (1200 kcal gün<sup>-1</sup>)] 141 g karbonhidrat (% 45), 35 g yağ (% 25) ve 80 g protein (% 30) içeriyordu. Bir sağlık uzmanı tarafından verilen diyet önerileri, ağırlıklı olarak günlük porsiyonda belirli yiyecekleri (meyveler, sebzeler, ekmekek, makarna, pirinç, diğer tahıllar, patates, zeytinyağı, fasulye, kuruyemiş, baklagiller, tohumlar, otlar ve baharatlar) içeren bir Akdeniz diyeti; haftada en az iki kez tüketilecek yiyecekler (balık ve deniz ürünleri); orta porsiyonlarda tüketilecek yiyecekler, haftada bir gün (kümes hayvanları, yumurta, peynir ve yoğurt); ve son olarak, daha az tüketilecek yiyecekler (tatlılar ve kırmızı etler) ve az miktarda katı yağlar, sıvı yağlar, rafine şeker ve tuz olarak oluşturuldu. Verilen her iki diyet de hastaların mevcut ek hastalıkları göz önüne alınarak

beslenme uzmanı ve cerrahi ekip tarafından hastaya özgü olarak düzenlendi. Verilen diyetlerin kalori miktarı ve protein tipleri esas belirleyici etken olduğundan ek hastalığı olan popülasyonda sonucu etkileyecek büyük diyet değişiklikleri saptanmadı. Öngörülen diyetle uyuma (12 ay boyunca her 3 ayda bir), 3 günlük tahmini gıda kayıtları ve 72 saatlik geri bildirimler kullanılarak gerçekleştirildi. NUTRIGEO sürüm 8 kullanılarak 72 saatlik geri bildirimlerden ve 3 günlük diyet kayıtlarından besin alımları hesaplandı. Ek olarak, danışmanlık seansı sırasında, reçete edilen diyeti düzenli olarak takip etmediği tespit edilen hastalardan bireysel olarak şu soruyu yanıtlamaları istendi: Hangi nedenler düzenli olarak reçete edilen diyeti takip etmeyi zorlaştırdı? Hastadan bir soruyu birden çok yanıtla yanıtlaması değil, temel engellerini / motivasyonlarını sözlü olarak açıklaması istenmiştir. Beslenme uzmanı, istatistiksel analiz için bireysel hasta cevaplarını kaydetti.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı analizler, uygun olduğunda ortalama  $\pm$  SS (min-maks), medyan (min-maks) veya n (%) kullanılarak sunuldu. Kategorik veriler Pearson ki-kare ile analiz edildi. Sırasıyla normal ve normal dağılmayan sayısal verilerin analizi için Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik olarak Paired Samples t-testi, tekrarlanan ölçümlerin parametrik olmayan karşılaştırmaları için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. 0.05'ten düşük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Tüm hastalar (n=80) demografik verilerine göre değerlendirildiğinde 64 hasta (80%) kadın ve 16 hasta (20%) erkek, yaş ortalaması 39.41 $\pm$ 10.3 (min:19, max:61) yıl olarak saptandı (Tablo 1). Diyet gruplarına göre hastaların yaş ortalaması (p=0.101) ve cinsiyet dağılımları (p=0.094) benzer bulundu.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri.

	Toplam (n:80)	Akdeniz (n:40)	Normal (n:40)	p
Yaş	39.41 $\pm$ 10.3 (19-61)	37.53 $\pm$ 9.47 (19-59)	41.3 $\pm$ 10.85 (22-61)	0.101
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	64 (80)	29 (72.5)	35 (87.5)	0.094
Erkek	16 (20)	11 (27.5)	5 (12.5)	

Bulgular ort $\pm$ SS (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. 1Student's t test, 2Mann-Whitney U test, Pearson chi-square test.

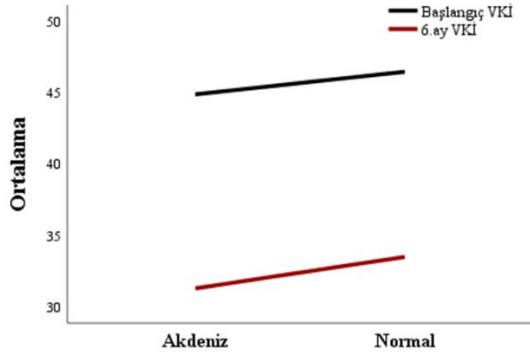
Hastaların diyet gruplarına göre başlangıç (p=0.529) ve 6.ay kilo ortalamaları (p=0.670) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

**Tablo 2.** Hastaların çalışma gruplarına göre başlangıç ve 6. ay ağırlık ve VKİ değerlerinin karşılaştırılması.

	Toplam (n:80)	Akdeniz (n:40)	Normal (n:40)	p
<b>Ağırlık</b>				
Başlangıç	122 $\pm$ 18.67 (86-180)	123.32 $\pm$ 19.64 (90-180)	120.67 $\pm$ 17.8 (86-170)	0.529 <sup>1</sup>
6. ay	86.4 $\pm$ 12.49 (56-120)	85.8 $\pm$ 12.49 (56-112)	87 $\pm$ 12.61 (63-120)	0.670 <sup>1</sup>
p	<0.001 <sup>3</sup>	<0.001 <sup>3</sup>	<0.001 <sup>3</sup>	
<b>VKİ</b>				
Başlangıç	45.66 $\pm$ 5.32 (36.23-62.22)	44.87 $\pm$ 5.56 (36.23-62.22)	46.45 $\pm$ 5.02 (39.8-58.82)	0.186 <sup>1</sup>
6. ay	32.41 $\pm$ 4.09 (23.55-42.67)	31.31 $\pm$ 4.16 (23.55-42.67)	33.51 $\pm$ 3.75 (26.56-41.52)	0.015 <sup>1</sup>
p	<0.001 <sup>3</sup>	<0.001 <sup>3</sup>	<0.001 <sup>3</sup>	
<b>Ultrasonografi</b>				
Başlangıç	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	0.759 <sup>2</sup>
6. ay	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.803 <sup>2</sup>
p	<0.001 <sup>4</sup>	<0.001 <sup>4</sup>	<0.001 <sup>4</sup>	

Bulgular ort $\pm$ SS (min-maks), medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. 1Student's t test, 2Mann-Whitney U test, 3Paired Samples t test, 4Wilcoxon Signed Ranks test

Grupların başlangıç VKİ ortalamaları arasında fark bulunmazken (p=0.186), Akdeniz diyeti uygulanan hastaların 6.ay VKİ değerleri normal diyet uygulanan hastalara göre daha düşüktü (p=0.015)



Şekil 1. Çalışma gruplarında Vücut Kitle İndeksi değişikliği

Hastaların başlangıç ( $p=0.759$ ) ve 6.ay ultrasonografik karaciğer yağlanma dereceleri ( $p=0.803$ ) çalışma gruplarına göre benzer bulundu (Tablo 2). Tüm hastalarda kilo, VKİ ve ultrasonografik karaciğer yağlanma derecesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ( $p<0.001$ ) (Tablo 2). Benzer şekilde, hem Akdeniz diyeti hem de normal diyet uygulanan hastaların kilo, VKİ ve ultrasonografik karaciğer yağlanma derecesi değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu belirlendi ( $p<0.001$ ) (Tablo 2). Ancak iki grup arasında hem kilo verimi açısından hem de karaciğer yağlanması değerlerinin düzelmesi açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Hastaların diyet gruplarına göre kilo ve VKİ farkları karşılaştırıldığında, akdeniz diyeti uygulanan hastalarda kilo ve VKİ değerlerindeki azalmanın normal diyet uygulanan hastalara göre daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p=0.147$ ,  $p=0.485$ , sırasıyla) (Tablo 3). Yani kilo verimi ile karaciğer yağlanmasının düzelmesi açısından postoperatif verilen protein içerikleri farklı, kalori değerleri eş olan diyetlerde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 3. Hastaların ağırlık ve VKİ farklılıklarının çalışma gruplarına göre karşılaştırılması.

	Toplam (n:80)	Akdeniz (n:40)	Normal (n:40)	p
Ağırlık farkı	35.6±11.84 (12-70)	37.52±12.87 (14-70)	33.68±10.52 (12-60)	0.147
VKİ farkı	13.25±3.93 (5.1-23.1)	13.56±4.03 (5.83-23.12)	12.94±3.85 (5.13-20.83)	0.485

Bulgular ort±SS (min-maks) ile gösterilmiştir. Student's t test. VKİ: Vücut Kitle İndeksi

## TARTIŞMA

Akdeniz diyetindeki en önemli bileşen olan zeytin yağının glukoz metabolizmasında faydalı olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Ülkemizde bariatrik cerrahide en sık uygulanan LSG ve mutfakta kullanılan akdeniz diyetini postoperatif değerlendirmek amacı ile çalışmamızı planladık. Non-alkolik karaciğer yağlanması diyetle alınan yüksek okside linoleik asit metabolitleri sorumlu tutulmaktadır.<sup>14</sup> Monosatur yağdan zengin beslenmek düşük inflamasyon oranı, metabolik sendrom ve non-alkolik karaciğer yağlanması ile ilişkilendirilen esas sebepler arasındadır.<sup>15</sup> Akdeniz diyetinin karın çevresi yağlanmayı azalttığına ve obeziteyi önlediğine dair yayınlar mevcuttur.<sup>16,17</sup> Çalışmamızda Akdeniz diyeti alan grubun 6. Ay VKİ açısından diğer gruba göre daha düşük değerlere ulaştığı gözlemlendi. Ancak uzun vadede bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı hale gelip gelmeyeceği yeni çalışmalarla ortaya konulabilir. Bir çalışmada karaciğer yağ miktarı ile insulin direncinin, karaciğer steatozunun şiddeti ve iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>18</sup> Obezite cerrahisinin kilo kaybı, yaşam kalitesini artırması ve diyabet kontrolü etkinliği, insulin direncine etkisi yadsınmaz bir gerçek olarak kabul görmektedir.<sup>19,20</sup> Aynı zamanda karaciğer biyopsilerini içeren bir çalışmada bariatrik cerrahinin karaciğer yağlanmasının %85'ini iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>21</sup> Biz de çalışmamıza dahil edilmiş tüm hastalarımızda, LSG sonrası altıncı ayda karaciğer yağlanma derecesinin anlamlı derecede düştüğünü gözlemledik. Kısa dönem sonuçlarımızda iki farklı diyet arasında istatistiksel anlamda kilo verimi ve non-alkolik karaciğer yağlanmasında fark saptamadık. Lakin uzun dönemde obezitenin rekürrensi açısından ve metabolik etkiler açısından hangi diyetin daha verimli olduğunu söylemek için daha kapsamlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının hayatı tehdit eden hastalıklar kanıtlanmıştır. Diyet tercihleri özellikle kalp hastalıkları ve uzun yaşam beklentisi açısından elbette önemli olmakla birlikte obezitenin yol açtığı sağlık problemlerinin esas tedavisinde en büyük rol metabolik cerrahi ile hızlı yanıt alınmasıdır. Çalışmamızda etkin yöntemin cerrahi olduğu, diyet tiplerinin kilo verimi ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının düzelmesinde cerrahi kadar etkin olmadığı gözlemlendi.

**Çıkar Beyanamesi**

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.







**KAYNAKÇA**

1. Yıldız S, Çetinkaya F. Yetişkinlerde Obezite ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Ahi Evran Med J.* 2020; 4(2): 29-34.
2. Jakobsen GS, Småtuen MC, Sandbu R, et al. Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment With Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities. *JAMA.* 2018;319(3):291-301.
3. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes 5 year outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376:641-651.
4. Gagner M. Bariatric Surgery vs Lifestyle Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Surg.* 2015;150(10):940-940.
5. Øvrebo B, Strømmen M, Kulseng B, Martins C. Bariatric surgery versus lifestyle interventions for severe obesity: 5-year changes in body weight, risk factors and comorbidities. *Clin Obes.* 2017;7(3):183-190.
6. The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS). Estimate of Bariatric Surgery Numbers, 2011-2018. <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>. Erişim tarihi:20.07.2020
7. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update— Cosponsored by American Association of clinical endocrinologists, the Obesity Society and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(2):159-191.
8. Schiavo, L. Scalera, G. Pilone, V. De Sena, G. Ciorra, F.R. Barbarisi, A. Patient adherence in following a prescribed diet and micronutrient supplements after laparoscopic sleeve gastrectomy: Our experience during 1 year of follow-up. *J. Hum Nutr Diet.* 2017;30(1):98-104.
9. Pintó, X. Fanlo-Maresma, M. Corbella, E. et al. A Mediterranean Diet rich in extra-virgin olive oil is associated with a reduced prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in older individuals at high cardiovascular risk. *J Nutr.* 2019;149(11):1920-1929.
10. de Lorgeril M, Renaud S, Memell N, et al. Mediterranean alpha linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994;343(8911):1454-1459.
11. Brea Á, Pintó X, Ascaso JF et al. Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment. (I). Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Clin Investig Arterioscler.* 2017;29: 141-148.
12. Schiavo L, Scalera G, Sergio R, De Sena G, Pilone V, Barbarisi A. Clinical impact of Mediterranean-enriched-protein diet on liver size, visceral fat, fat mass, and fat-free mass in patients undergoing sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(5):1164-1170.
13. Uylaşer V, Yıldız G. The historical development and nutritional importance of olive and olive oil constituted an important part of the Mediterranean diet. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(8):1092-1101.
14. Wree A, Broderick L, Cambay A, et al. From NAFLD to NASH to cirrhosis – new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(11):627-636.
15. McCarthy EM, Rinella ME. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(3):401-409.
16. Kesse-Guyot E, Ahluwalia N, Lassale C, et al. Adherence to Mediterranean diet reduces the risk of metabolic syndrome: A 6-year prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(7):677-683.
17. Grosso G, Pajak A, Mistretta A, et al. Protective role of the Mediterranean diet on several cardiovascular risk factors: Evidence from Sicily, southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(4):370-377.
18. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1617-1624.
19. Kral JG, Sjostrom LV, Sullivan MB. Assessment of quality of life before and after surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(2):611-614.
20. Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res.* 1999;7(5):477-484.
21. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):377-388.



## Effectiveness of Computed Tomography Density Value in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Renal Lesions

### Böbrek Kitlelerinin Benign-Malign Ayırıcı Tanısında Bilgisayarlı Tomografi Dansite Değerlerinin Etkinliği

Sercan ÖZKAÇMAZ<sup>1</sup>  İlyas DÜNDAR<sup>1</sup>  Nazım Abdulkadir KANKILIÇ<sup>2</sup>  Mesut ÖZGÖKÇE<sup>1</sup>   
Abdullah GÜL<sup>2</sup>  Rahmi ASLAN<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Benign ve malign böbrek kitlelerinin ayırıcısında kontrastlı ve kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi imajlar üzerinde lezyonlardan ölçülen ortalama Hounsfield Unit (HU) değerinin rolünü araştırmayı amaçladık.

**Araçlar ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada böbrekte kitle nedeniyle biyopsi yapılan hastaların histopatolojik sonuçları, demografik özellikleri ve Bilgisayarlı Tomografi incelemeleri hastane veritabanından tarandı. Hastaların patoloji sonuçları benign ve malign olarak gruplara ayrıldı. Kontrastlı ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi imajlarda lezyonlardan ortalama dansiteler HU olarak ölçüldü. Benign ve malign gruplar arasında ölçülen HU değerleri açısından student t testi ile karşılaştırmalar yapıldı.

**Bulgular:** Kontrastlı BT'si olan ve histopatoloji sonucu malign çıkan hastaların (17 erkek, 11 kadın hasta) ölçülen HU değerlerinin ortalaması  $83.7 \pm 39.4$  benign çıkanların (5 erkek, 4 kadın) ortalaması ise  $81.0 \pm 52.9$  olup iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p:0.8704$ ). Kontrastsız BT'si olup histopatoloji sonucu malign çıkan hastaların (12 erkek, 9 kadın hasta) ölçülen HU değerlerinin ortalaması  $29.3 \pm 8.1$ , benign çıkanların (1 erkek, 4 kadın) ortalaması ise  $9.4 \pm 42.0$  olup benign grupta HU değeri anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p:0.0426$ ).

**Sonuç:** Kontrastlı BT imajlarında (70. Saniye) renal kitlelerden ölçülen ortalama HU değerlerinin çalışmamızda malign-benign kitle ayırıcısına katkı sağlamadığı saptanmıştır ancak kontrastsız imajlarda ölçülen değerler bu ayırım için faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** bilgisayarlı tomografi; dansite görüntüleme; hounsfield ünite; renal lezyon

#### ABSTRACT

**Purpose:** We aimed to investigate the role of mean Hounsfield Unit(HU) values measured on enhanced or unenhanced Computed Tomography(CT) images for the differentiation of benign and malignant kidney lesions.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, CT images, demographic features, and histopathological results of the patients with renal lesions were reviewed from the hospital database. The pathological results were classified as benign and malignant. Mean attenuation values of the lesions were measured as HU on enhanced or un-enhanced CT images. The mean HU values of benign and malignant lesions were compared by using the student's t-test.

**Results:** The mean HU value of lesions who have enhanced CT scan with malignant histopathological results (17 males, 11 females) was  $83.7 \pm 39.4$ , with benign histopathological results (5 males, 4 females) was  $81.0 \pm 52.9$ . There was no statistically significant difference between malignant and benign lesions regarding the HU values on enhanced (70. Second delay) CT images ( $p:0.8704$ ). The mean HU value of lesions which has unenhanced CT scan with malignant histopathological results (12 males, 9 females) was  $29.3 \pm 8.1$  with benign histopathological results (1 male, 4 females) was  $9.4 \pm 42.0$ . The mean HU value of malignant lesions was higher than those of benign lesions on unenhanced images, and this difference was statistically significant ( $p:0.0426$ ).

**Conclusion:** The mean HU values of kidney masses on unenhanced CT images were found to be useful for the differentiation of benign and malignant lesions but values on enhanced (70 second delay) images in our study did not achieve such discrimination.

**Key Words:** computed tomography; hounsfield unit; density; imaging; renal lesion

Received: 26.08.2020, Accepted: 06.02.2021

<sup>1</sup> Yuzuncu Yıl University Faculty of Medicine Department of Radiology, Van, Turkey.

<sup>2</sup> University of Health Sciences Van Training and Research Hospital Department of Urology, Van, Turkey.

Corresponding Author: Ass. Prof. Sercan ÖZKAÇMAZ, Yuzuncu Yıl University Faculty Of Medicine Department Of Radiology, Van, Turkey.  
e-mail: sercanozkacmaz@hotmail.com

**How to cite:** Özkaçmaz S, Dündar İ, Kankılıç. NA, Özgökçe M, Gül A, Aslan R. Effectiveness of computed tomography density value in the differential diagnosis of benign and malignant renal lesions. Ahi Evran Med J. 2021;5(1):38-42.

## INTRODUCTION

Renal cell carcinoma (RCC), urothelial carcinoma, lymphoma, and metastasis are the most common malignant kidney masses while benign lesions include angiomyolipoma, oncocytoma, and inflammatory pseudotumors/pseudolesions<sup>1</sup>. Some subtypes of malignant renal tumors may have overlapping imaging findings with benign masses, such as angiomyolipoma and oncocytoma, leading to difficulties for the radiological differentiation of these lesions.<sup>2</sup> It is reported that 16.1% of the patients who underwent a partial nephrectomy due to a suspicious malignant kidney lesion had benign histopathological diagnosis.<sup>3</sup>

Hounsfield units (HU) are the numbers that are obtained from a linear transformation of the measured attenuation coefficients to calculate the density of a lesion on Computed Tomography scans.<sup>4</sup>

Although most of the solid kidney lesions are benign<sup>5</sup>, some lesions may clinically or radiologically be interpreted as malignant. To prevent unnecessary surgical interventions, radiological findings of these lesions should be carefully considered. In this study, we aimed to evaluate the effectiveness of CT densitometry for the differential diagnosis of benign and malignant lesions by measuring HU values.

## MATERIALS and METHODS

### Patients

The study was approved by Yüzüncü Yıl University ethics committee at the date of 17.01.2019 with an approval number of 2019/2. Medical data of the patients with an enhanced or unenhanced abdomen CT examination (within 2 weeks before biopsy) who underwent a surgical or percutaneous tru-cut biopsy and histopathological examination for a renal lesion between 2017 and 2019 years were recruited from hospital records. The patients with renal failure, bleeding diathesis, polycystic renal disease, phakomatosis, granulomatous disease of urogenital system, a history of current abdominal trauma or urinary tract infection were excluded from the study.

## Computed Tomography Imaging

A multislice CT device with 16 detectors (Somatom Emotion 16-Slice; CT 2012 Siemens AG Berlin and Munchen-Germany) was used to obtain images, and all the patients were scanned in a supine position. The scan parameters included 120 kvp and 200 MAS with a slice thickness of 3 mm. For the enhanced examinations, 100-120 cc (1.5 cc/kg) intravenous iohexol (Omnipaque 300, Nycomed Amersham, Princeton, NJ) was injected preferably into a cubital vein with a rate of 3 cc/second, and the images were obtained after a 70-second scan delay.

All the images were transferred to The Picture Archiving and Communication System (PACS) workstation (Synovia Siemens Medical System, Siemens/Germany) and interpreted by two radiologists who have 10 and 12 years of experience in abdominal radiology .

### Measurement of HU values

The axial images in which the lesions have the biggest sizes were chosen for the measurement of HU values. Manually drawn circular Region of interest (ROI) measurements were obtained from all four quadrants (anteromedial/anterolateral/posteromedial/posterolateral) for each lesion on enhanced or unenhanced CT images. An average of these four measurements was calculated and presented as a mean HU value (Figures 1-3).



**Figure 1.** Mean Hounsfield units density measurement (four quadrants) of a lesion (angiomyolipoma) of right kidney on unenhanced image.



**Figure 2.** Mean Hounsfield units density measurement (four quadrants) of a lesion (Renal Cell Carcinoma) of left kidney on unenhanced image.



**Figure 3.** Mean Hounsfield units density measurement (four quadrants) of a lesion (Oncocytoma) of left kidney on enhanced image.

### Statistical Analysis

SPSS Windows version 21.0 package software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Continuous variables were expressed as mean±standard deviation. Statistical significance between groups was examined by student's t-test, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### RESULTS

A total of 83 patients were detected in hospital records. Of the patients, 8 with renal failure, 2 with bleeding diathesis, 2 with polycystic renal disease, one with phakomatosis, one with granulomatous disease of urogenital system, 2 with a history of current abdominal trauma and

4 with urinary tract infection were excluded from the study. Finally, a total of 63 patients with histopathologically identified kidney lesions who had an enhanced or unenhanced CT examination were included in the study. Male/ female ratio was 1.25 (35/28). Percutaneous ultrasonography-guided core needle biopsy and surgical excisional biopsy were performed in 12 and 51 patients, respectively. A total of 49 malignant (44 renal cell carcinoma, 5 metastases) and 14 benign lesions (7 oncocytoma, 5 angiomyolipoma, 1 metanephric adenoma, and 1 sequela of chronic pyelonephritis) were detected. Malignant/ benign ratio was 3.5.

**Table 1.** The histopathological results of the patients with enhanced CT examination.

Malignant Histopathological Results (n:28)	Benign Histopathological Results (n:9)
-RCC(n:25)	-Oncocytoma (n:5)
- Metastasis (n:3)	-Angiomyolipoma (n:3)
- Lung cancer metastasis (n:2)	-Metanephric Adenoma (n:1)
-Salivary gland metastasis (n:1)	

RCC: Renal cell carcinoma

Among 37 patients who had an enhanced CT examination, 22 were male and 15 were female. 28 patients had a malignant histopathological diagnosis (17 male, 11 female) (mean age  $59.5 \pm 14.8$  years), while 9 patients (5 male, 4 female) (mean age  $56.4 \pm 19.3$  years) had benign histopathology. The mean attenuation of the malignant lesions was  $83.7 \pm 39.4$  HU while the benign lesions showed  $81.0 \pm 52.9$  HU in contrast-enhanced images (70-second delay). The difference in mean attenuation values between malignant and benign lesions was not statistically significant ( $p:0.8704$ ).

Among 26 patients who had an unenhanced CT examination (see Table 2), 13 were male and 13 were female. A malignant histopathology was identified in 21 patients (12 male, 9 female) (mean age  $59.6 \pm 14.0$  years), while 5 (1 male, 4 female) (mean age  $49.0 \pm 19.3$  years) showed benign histopathology. In unenhanced images, the mean attenuations of the malignant and benign lesions were  $29.3 \pm 8.1$  and  $9.4 \pm 42.0$  HU, respectively. The mean attenuation value of malignant lesions was higher than those of benign lesions, and this difference was statistically significant ( $p:0.0426$ ).

**Table 2.** The histopathological results of the patients with unenhanced CT examination.

Malignant Histopathological Results (n:21)	Benign Histopathological Results (n:5)
- Renal cell carcinoma (n:19)	-Oncocytoma (n:2)
-Metastasis (n:2)	-Angiomyolipoma(n:2)
-Lung cancer metastasis (n:2)	-Sequele of chronic pyelonephritis (n:1)

## DISCUSSION

The kidney is one of the frequently involved organs in various malignant and benign conditions. Accurate differentiation of these processes is very important for making an early diagnosis, starting treatment, and also preventing unnecessary interventions.

Malignant renal tumors include renal cell carcinoma (RCC) (90%), collecting duct-medullary carcinomas (<1%) and the others (e.g. metanephric, nephroblastic and mesenchymal tumors) (10%).<sup>6</sup> Oncocytoma, minimal fatcontaining angiomyolipoma, transitional cell carcinoma, lymphoma, metastasis, infection and infarction should be considered for the differential diagnosis of renal cell carcinoma.<sup>7,8</sup> In some cases, it can be challenging to differentiate renal cell carcinoma from benign lesions such as oncocytoma and angiomyolipoma which may have similar radiological findings.<sup>6</sup> In this study, malignant renal masses (49 patients) included RCCs (n=44, 89.8%) and metastatic lesions (n=5, 10.2 %). Of the 14 benign lesions, 7 were oncocytoma (50%), 5 were angiomyolipoma (35.7%), one was metanephric adenoma (7.1%) and the remaining one was sequelae of chronic pyelonephritis (7.1%).

Choi et al. compared CT findings of chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. They found that oncocytomas had higher HU values than chromophobe RCCs in the corticomedullary and nephrogenic phases on contrast-enhanced images.<sup>9</sup>

Yang et al. compared CT findings of lipid-poor angiomyolipomas and renal cell carcinomas. They found that

lipid-poor angiomyolipomas had significantly higher mean attenuation values when compared with renal cell carcinomas on unenhanced images.<sup>10</sup> In our study, contrarily, the mean HU value of malignant lesions was significantly higher than those of benign lesions on unenhanced images. We believe that this difference is probably due to the inclusion of not only lipid-poor angiomyolipomas but also all angiomyolipomas in the present study.

Mancini et al. reported HU values of contrast-enhanced CT examinations on portal phase as follows: 136 HU for clear cell carcinoma, 161 HU for chromophobe carcinoma, 60 HU for papillary carcinoma, 147 HU for oncocytoma, and 128 HU for angiomyolipoma. They suggested that angiomyolipomas had a <30 HU mean density on unenhanced images.<sup>11</sup> This finding is in keeping with our results as the difference of the mean HU values between malignant and benign lesions is nonsignificant on contrast-enhanced images (portal phase) while this difference increased and became statistically significant for unenhanced images. We think that this finding is because angiomyolipomas have low density on unenhanced images and also enhance well on portal phase enhanced scans.

In the relevant literature, studies commonly used dynamic renal CT protocols for the comparison of benign and malignant renal lesions. However, renal lesions, especially small ones, are usually detected incidentally on routine abdominal CT examination with a delay of 70 seconds. Our study showed that the mean attenuation value of malignant and benign lesions was very similar ( $83.7 \pm 39.4$  HU versus  $81.0 \pm 52.9$  HU, respectively) on 70-second delay CT scans. In this context, we believe that the measurement of mean density on 70-second delay is not useful for the differentiation of malignant and benign renal lesions.

Heilburn et al. suggested that a kidney lesion with a density of <20 HU on an unenhanced CT image is usually compatible with a simple cyst while a >70 HU density usually represents a lesion with hemorrhagic or proteinaceous contents. They concluded that a kidney lesion with <20 HU or >70 HU may be considered as benign but a range of 20-70 HU must be further evaluated

for the suspected malignant condition.<sup>12</sup> Our unenhanced group results were in keeping with the previous studies as the mean HU value of benign lesions was  $9.4 \pm 42.0$  while malignant lesions showed a mean value of  $29.3 \pm 8.1$ . Higher standard deviation (42.0) in the benign group also supports this data as there are either fat-containing lesions such as angiomyolipoma or lesions with a higher density such as oncocytoma. In this setting, measurement of attenuation values on unenhanced images may be helpful for the discrimination of benign and malignant lesions.

In this study, a total of 5 metastatic lesions were observed. Metastatic lesions/all malignant lesions ratio was 10.2% (5/49). In their series including 151 patients, Zhou et al. reported that the most common origin of renal metastasis was lungs (43.7%) followed by ear-nose-throat (6%).<sup>13</sup> In a study by Adamy et al., lungs (38%) (most common) and salivary glands (8%) are the most common primary sites of a malignant lesion which spreads to kidney<sup>14</sup>. In our study, the most common origins of renal metastatic lesions were lungs (80%) followed by cervical region (20%).

The retrospective nature and relatively small sample size of the patients who underwent unenhanced CT examination were the main limitations of our study.

Measurements of attenuation of lesions at 70-second delay on contrast-enhanced CT images may not be a useful technique for the discrimination of benign and malignant renal lesions. But lower HU values measured on unenhanced CT images may support a benign process rather than malignant lesions.

### Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interest.

### REFERENCES

1. Kay FU, Pedrosa I. Imaging of Solid Renal Masses. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(2):243-258.

2. Laguna B, Westphalen AC, Guimarães CT, Whang Z, Simko J, Zagoria R. Uncommon malignant renal tumors and atypical presentation of common ones: a guide for radiologists. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(4):1430-1452.
3. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology.* 2006;68(4):737-740.
4. Hounsfield GN. Computed medical imaging. Nobel lecture, *J Comput Assist Tomogr.* 1980;4(5):665-674.
5. Prasad SR, Surabhi VR, Menias CO, Raut AA, Chintapalli KN. Benign renal neoplasms in adults: cross-sectional imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(1):158-164.
6. van Oostenbrugge TJ, Fütterer JJ, Mulders PFA. Diagnostic Imaging for Solid Renal Tumors: A Pictorial Review. *Kidney Cancer.* 2018;2(2):79-93.
7. Kang SK, Huang WC, Pandharipande PV, Chandarana H. Solid renal masses: what the numbers tell us. *Am J Roentgenol.* 2014;202(6):1196-1206.
8. Dyer R, DiSantis DJ, McClennan BL. Simplified imaging approach for evaluation of the solid renal mass in adults. *Radiology.* 2008;247(2):331-343.
9. Choi JH, Kim JW, Lee JY, et al. Comparison of computed tomography findings between renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. *Korean J Urol.* 2015;56(10):695-702.
10. Yang CW, Shen SH, Chang YH, et al. Are there useful CT features to differentiate renal cell carcinoma from lipid-poor renal angiomyolipoma?. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(5):1017-1028.
11. Mancini ME, Albergo A, Moschetta M, Angelelli M, Scardapane A, Angelelli G. Diagnostic potential of multidetector computed tomography for characterizing small renal masses. *Sci World J.* 2015;2015:476750.
12. Heilbrun ME, Remer EM, Casalino DD, et al. ACR Appropriateness Criteria indeterminate renal mass. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(4):333-341.
13. Zhou C, Urbauer DL, Fellman BM, et al. Metastases to the kidney: a comprehensive analysis of 151 patients from a tertiary referral centre. *BJU Int.* 2016;117(5):775-782.
14. Adamy A, Von Bodman C, Ghoneim T, Favaretto RL, Bernstein M, Russo P. Solitary, isolated metastatic disease to the kidney: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *BJU Int.* 2011;108(3):338-342.

## Dahiliye Polikliniğine Başvuran Bir Grup Hastanın Depresyon ve Somatizasyon Düzeylerinin İncelenmesi

### Investigation of Depression and Somatization Levels of a Group of Patients Admitted to Internal Medicine Outpatient Clinic

Saban KARAYAGIZ<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı dahiliye polikliniğine başvuran ve kronik hastalığı bulunan 55 yaş ve üstü hastaların depresyon düzeylerinin ölçerek; elde edilen sonuçlar ile somatizasyon şiddeti arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Ayrıca, Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) ve Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) sonuçları karşılaştırılmıştır.

**Araçlar ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmada kullanılan veriler 2019 yılında üç orta Anadolu ilinde ikamet eden ve dahiliye polikliniğine müracaat eden hastalardan olasılık ve gönüllülük esasına göre toplanmıştır. Veriler, sosyodemografik veri formu, Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (MMPI) somatizasyon alt ölçeği ve depresyon ölçekleri ile toplanmış ve SPSS v20 programı ile analiz edilmiştir. Bireylerin 37'si erkek (%30,6) ve 84'ü (%69,4) kadın katılımcılardan oluşmuştur.

**Bulgular:** Katılımcıların yaş aralığı 55 ile 85 arasında (Ranj = 30) ve yaş ortalamaları  $58,9 \pm 0,51$  olarak hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2017 yılında yapılan genç (18 – 65 yaş aralığı), genç yaşlı (65 – 74 yaş aralığı) ve yaşlı (75 – 84 yaş aralığı) sınıflandırması göz önüne alındığında; katılımcılar genç ve genç yaşlı ve yaşlı olarak sınıflandırılabilir. GDÖ ve BDÖ araçlarından elde edilen verilerin analizlerinden elde edilen bulgular katılımcıların depresyon seviyeleri arasında ilişkiler olduğunu göstermiştir.

**Sonuç:** Çalışmadan elde edilen sonuçlar hastaların çoğunun (%61,16) depresif semptomlara sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, diyabet ve hipertansiyon hastası katılımcıların depresyon şiddetinin daha yüksek; Osteoartrit ve Hiperlipidemi hastalıklarından müzdarip olanlarda ise somatizasyon şiddetlerinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Katılımcıların yaş ve gelir seviyeleri ile depresyon şiddeti arasında zayıf seviyede korelasyon olduğu belirlenmiş, ancak somatizasyon arasında anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir. Ayrıca, katılımcıların depresyon şiddetinin ve yaygınlığının (prevalans) yüksekliği dikkat çekmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** depresyon; somatizasyon; kronik hastalık; sosyodemografik özellikler

#### ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study was to measure depression levels of 55 years old and older patients, who applied to internal medicine outpatient clinic and investigate relationship between the results and severity of somatization. Additionally, results of Geriatric Depression Scale (GDS) and Beck Depression Scale (BDI) were compared.

**Materials and Methods:** This prospective study data was collected on a voluntary basis and randomly from the patients in three central Anatolian provinces. Data were collected using the sociodemographic data form, Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) somatization subscale, and two different depression scales and analyzed using the SPSS v20 program.

**Results:** 37 of the participants included in the study were male (30.6%) and 84 (69.4%) were female. The age range of the participants was calculated between 55 and 85 (Range = 30) and their average age was  $58.9 \pm 0.51$ . In this context, it can be said that some participants were in middle-aged and others in older-aged groups. Findings obtained from the analysis of the data obtained from the GDS and BDI tools showed that there existed a correlation among the depression levels of the participants.

**Conclusion:** The findings showed that most patients (61.16%) had depressive symptoms. However, participants with diabetes and hypertension had a higher severity of depression. Severity of somatization was higher in those suffering from osteoarthritis and hyperlipidemia. A low correlation was found between their age, income, and depression severity, but no significant relationship existed for somatization criteria. Finally, high levels of depression severity and prevalence were noteworthy.

**Key Words:** chronic disease; depression; somatization; sociodemographic characteristics

Gönderilme tarihi: 24.03.2020, Kabul edilme tarihi: 07.02.2021

<sup>1</sup> Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Şaban KARAYAGIZ, Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye. e-posta: drkarayagiz@yahoo.com

**Makaleye atıf için:** Karayağız Ş. Dahiliye polikliniğine başvuran bir grup hastanın depresyon ve somatizasyon düzeylerinin incelenmesi. Ahi Evran Med J. 2021;5(1):43-49.

## GİRİŞ

Depresyon, çoğunlukla ileri yaştaki insanlarda daha yaygın görülen Mental rahatsızlıklardan birisidir.<sup>1</sup> Depresyon semptomlarının görülme sıklığı özellikle ilerleyen yaş, cinsiyet, düşük gelir, fiziksel engellik, zihinsel güçlük ve sosyal destek gibi farklı değişkenlere bağlıdır.

Somatizasyon, bireylerin tıbbi olarak belirgin fiziksel bir sorunu olmamasına karşın, kişilerin sağlıkları ile ilgili endişe duymalarının yaşandığı bir bozukluk değil görünüşü olarak tanımlanabilir.<sup>2</sup> Somatizasyon süresi her ne kadar altı ay olarak iddia edilse de, süresi ile beraber şiddeti; bireyin sosyokültürel düzeyi, sorunları ifade edebilme yeteneği, olgun ego savunma düzeneklerini kullanma kabiliyeti ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.<sup>3</sup> Somatizasyon ile ilgili yapılan araştırmalar bu rahatsızlığın daha çok ileri yaşlarda ortaya çıktığını göstermiştir.<sup>4,5</sup>

Depresyon ve somatizasyon bilhassa diyabet veya hipertansiyon gibi kronik hastalığı olan bireylerde daha yaygındır.<sup>6</sup> Örneğin, yapılan bir çalışmada çoklu somatik şikâyetleri ile tıbbi bozuklukları olan hastalarda klinik depresyon olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiğine dikkat çekilmiştir.<sup>7</sup> Ayrıca, depresyon ile ilgili farklı semptomlara dikkat çekilmiş ve bunlardan farklı olarak doğru depresyon şiddeti ölçümünde farklı ölçekler kullanılabileceği belirtilmiştir.

Ulusal ve uluslararası alanda yapılan çalışmalarda araştırmacılar ileri yaşlarda ilk kez ortaya çıkan veya kötüleşen depresyon ve somatizasyon gibi hastalıkların teşhisi ve tedavisinin önemlerini vurgulamışlar ve çeşitli yaklaşımlar ve teoriler ortaya atmışlardır.<sup>2,8-11</sup>

Katon, Kleinman ve Rosen yaptıkları iki kısımlı derleme makalesinde öncelikle somatizasyon ve depresyon arasındaki ilişkiyi ve depresyonun yanlış teşhis edilmesinin nedenlerini ve sonuçlarını incelemiştir.<sup>12</sup> Hastalarda görülen depresyonun somatik tezahürüne ve bunun sonucu olan yanlış teşhisi ortaya çıkarabilen bir model geliştirmişlerdir. Modelde bu durumu etkileyen sosyokültürel faktörler, çocukluk çağı tecrübeleri, duygusal değişiklikler, aile ve sosyal ağlar, çevresel etkiler ve sosyo-politik etkenler gibi değişkenler dahil edilmiştir. Sonuç olarak, hastaların depresyon ve somatizasyon hakkındaki kavram

yanılığlarının doktorların depresyon veya somatizasyon bozukluğu teşhisi koyarken onları etkilediğini belirtmişlerdir.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma için 04/04/2019 tarihinde N:004 protokol numarası ile Nuh Naci Yazgan Üniversitesi etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışma epidemiyolojik araştırma yöntemlerinden kesitsel araştırma yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Veri toplama sürecinde çalışmaya katılmaya gönüllü olmuş her birey çalışma kapsamında önce sözlü olarak bilgilendirilmiş ardından çalışmaya devam edenlerden aydınlatılmış onam alınmış ve çalışmanın veri toplama sürecinde tüm etik kurallara uyulmuştur.

Veriler 01/06/2019 ile 01/09/2019 tarihleri arasında orta Anadolu illerinde (Kayseri, Ankara, Nevşehir) ikamet eden ve dahiliye polikliniklerine farklı şikâyetler ile başvuran 55 yaş ve üzeri hastalardan elde edilmiştir. Çalışmanın evrenini Kayseri, Ankara ve Nevşehir’de ikamet eden 55 yaş ve üzeri tüm bireyler oluşturmaktadır.

Araştırmanın örnekleme ise üç şehirde bulunan kamu hastaneleri bünyesindeki yerel polikliniklere başvuran kişilerden seçilmiştir. Örnekleme yönteminde polikliniğe başvuran kişilerden gönüllülük esasına göre olasılıklı örnekleme yöntemi ile seçilmiştir. Çünkü polikliniğe başvuran hastalardan çalışmanın amaçlarına uyan kişiler seçilmesi planlanmıştır. Araştırmaya dahil edilen katılımcıların 55 ve üstü yaşlarda, bu üç ilden birisinde ikamet eden ve herhangi bir sağlık sebebinden dolayı polikliniğe müracaat etmiş kişilerden olması gerekmektedir. Katılımcıların gelir seviyeleri asgari ücret baz alınarak hesaplanmış ve asgari ücretten daha düşük veya yüksek ise kaç kat yüksek olduğu tespit edilip sınıflandırılmıştır.

Veri toplama işleminde sosyodemografik veri formu ve üç farklı ölçek kullanılmıştır. Somatizasyon alt ölçeği, Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri (MMPI) testinden üretilmiş veri toplama aracıdır. Mckinley ve Hathaway tarafından geliştirilen ve 566 madde içeren MMPI testinin Türkçeye uyarlanması Savaş ve Erol tarafından yapılmıştır.<sup>13,15</sup>

Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), Yesavage tarafından yaşlılardaki depresyon seviyesini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir.<sup>16</sup> GDÖ, toplam 30 ifadeden oluşmuş ve '0-Hayır ve 1-Evet' seçeneklerini içermektedir. Toplam elde edilebilecek puan aralığı 0-30 arasındadır. Elde edilen puanlar değerlendirilerek 'depresyon yok' (0 – 10), 'orta depresyon' (11 – 13), ve 'şiddetli depresyon' (14 ve üzeri) olarak sınıflandırılır.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ise Beck tarafından 1962 yılında depresyon düzeylerini ölçmek için tasarlanmıştır.<sup>17</sup> 13 yaş ve üzeri bireyler için uygun olan ölçeğin tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. BDÖ, toplam 21 maddeden oluşan ve 0-3 arası 4'lü Likert cevaplama seçeneklerinden oluşmuştur. Toplam alınabilecek puan 0 ile 63 arasında değişmektedir. Elde edilen puanlar sonucunda depresyon şiddetinin 'minimal (0 – 9), hafif (10 – 16), orta (17 – 29), şiddetli (30 – 63)' seviyelerde olduğu tanımlanmıştır.

**Tablo 1.** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.

Sosyodemografik Faktör	N	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	37	30,6
Kadın	84	69,4
<b>Yaş</b>		
51-60	88	72,7
61-65	16	13,2
66-70	6	5
71-75	4	3,3
76+	7	5,8
<b>Medeni Durumu</b>		
Bekar	3	2,5
Evli	96	79,3
Dul	22	18,2
<b>Gelir Seviyesi</b>		
< Asgari Ücret	2	18,2
= Asgari Ücret	38	31,4
2 * Asgari Ücret	50	41,3
3 * Asgari Ücret	11	9,1
<b>Eğitim Seviyesi</b>		
İlkokul	49	40,5
Ortaokul	10	8,3
Lise	31	25,6
Üniversite	31	25,6

Sosyodemografik form araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Katılımcılar ile ilgili elde edilen veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Çalışmanın bağımsız değişkenleri, sosyodemografik özellikler ve bağımlı değişkenlerini ise depresyon ve somatizasyon seviyeleri oluşturmuştur. Evreni temsil eden katılımcılar olasılıklı örnekleme yöntemi ile hesaplanmıştır. Elde edilen veriler ortalama değerler, korelasyon katsayıları ve p-değerleri hesaplanmış ve çalışmanın amaçlarına yönelik olarak kullanılarak analiz edilmiştir. Toplanan veriler SPSS v.20 programı kullanılarak değerlendirilmiştir.<sup>18</sup>

Tablo 1'de gösterildiği gibi katılımcıların çoğu (N = 84, %69,4) kadındır. Hastaların yaşları ile ilgili verilere bakıldığında çoğunluğun (88, %72,7) 51 ile 60 yaşları arasında olduğu belirlenmiştir. Medeni durumları açısından ise büyük bir kısmı (96, %79,3) evlidir. Katılımcıların yarısından fazlası asgari ücretin en az iki katı ve üzeri gelirleri olduğunu belirtmişlerdir. Katılımcıların yarısına yakını (%40,5) ilkokul mezunudur. Diğer yarısı (%51,2) ise lise veya üniversite mezunudur.

## BULGULAR

Bu çalışmada özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan depresyon ve somatizasyon ilişkisi ile beraber her iki rahatsızlık için katılımcıların sosyodemografik özellikleri incelenmiştir. Ayrıca, kronik rahatsızlığı bulunan bireylerin depresyon ve somatizasyon seviyeleri arasındaki ilişkilerde incelenmiş ve analiz edilmiştir. Son olarak, depresyon ölçekleri GDÖ ile BDÖ sonuçları arasındaki bağlantılar araştırılmıştır.

İlk olarak katılımcılar arasında depresyon ve somatizasyon yaygınlığına bakılmıştır. Tablo 2'de elde edilen bulgular özetlenmiştir. Buna göre; BDÖ kullanılarak elde edilen veriler hastaların çoğunda (%61,98) hafif, orta ve şiddetli depresyon olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Geriatrik depresyon ölçeğine göre ise hastaların çoğunluğu (%61,16) orta ve şiddetli depresyon gruplarına girmektedir. Ayrıca, Tablo 2'deki son üç sütun somatizasyon Ölçeğinden (SÖ) elde edilen bilgileri özetlemektedir. Buna göre katılımcıların çoğunlukla (%61,98) üst düzey somatizasyon seviyesine sahiptirler.



**Tablo 2.** Katılımcıların depresyon (GDÖ, BDÖ) ve somatizasyon (SÖ) seviyeleri ile ilgili istatistiksel ilişkiler.

BDÖ	N	%	GDÖ	N	%	MMPI-SÖ	N	%
Minimum	46	38,02	Depresyon yok	47	38,84	Alt	0	0,00
Hafif	33	27,27	Orta depresyon	15	12,40	Orta	46	38,02
Orta	34	28,10	Şiddetli depresyon	59	48,76	Üst	75	61,98
Şiddetli	8	6,61						

**GDÖ:** Geriatrik Depresyon Ölçeği **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği **SÖ:** Somatizasyon Ölçeği **MMPI** :Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri

### Sosyodemografik Özellikler, Depresyon ve Somatizasyon

Araştırmanın ilk basamağında sosyodemografik veriler ışığında hastaların depresyon ve somatizasyon verileri bir arada incelenmiştir.

**Tablo 3.** Katılımcıların Sosyodemografik özellikler ile depresyon (GDÖ, BDÖ) ve somatizasyon (SÖ) seviyeleri arasındaki istatistiksel ilişkiler.

Sosyo demo grafik Özellikler	Korelasyon		p-değeri		Ortalama (SS)		
	GDÖ	BDÖ	MMPI-SÖ	GDÖ	BDÖ	MMPI-SÖ	
Yaş	0,24	0,36	0,19	0,02*	0,02*	0,03*	59,3 (6,7)
	GDÖ		MMPI		MMPI-SÖ		
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	
Cinsiyet (E/K)	14,6 /14,5	3,91 /3,9	91,25 /93,07	8,52 /7,65			
Medeni Durum (E/B)	15,5 /15,54	4,0 /3,9	90,88 /90,80	8,59 /8,62			
Gelir Seviyesi (1/2)	14,5 /14,9	3,87 /3,96	91,02 /89,80	8,32 /8,27			
Eğitim Seviyesi (1/2)	14,6 /15,3	3,7 /4,6	91,47 /93,52	8,40 /7,47			

**GDÖ:** Geriatrik Depresyon Ölçeği **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği **SÖ:** Somatizasyon Ölçeği **MMPI** :Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri

\*İstatistiksel olarak %5 düzeyinde anlamlılık

Tablo 3'te sosyodemografik özellikler açısından depresyon ve somatizasyon seviyeleri arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. İlk kısımda katılımcıların yaşları ile depresyon ve somatizasyon puanları ile anlamlılık seviyeleri gösterilmiştir. Tablonun alt kısmında ise ölçek puanları ve standart sapmaları Cinsiyet Erkek/Kadın olarak; Medeni durum Evli/Bekar; Gelir Seviyesi ise asgari ücretten düşük (1) ve yüksek olarak (2); Eğitim seviyesi ise Lise

ve Ortaokul (1) ile Üniversite ve Lisansüstü (2) olarak sınıflandırılmıştır.

Katılımcıların yaş seviyelerine incelendiğinde hem depresyon hem de somatizasyon seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (p-değeri < 0,05) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, yaş değişkeni ile depresyon ve somatizasyon arasındaki korelasyona bakıldığında ise pozitif çok zayıf korelasyonlar hesaplanmıştır ( $r_{GDÖ} = 0,24$ ,  $r_{BDÖ} = 0,36$ ,  $r_{SÖ} = 0,19$ ).

Katılımcılara uygulanan GDÖ ve MMPI-SÖ puanları ortalamaları farklı gruplar açısından değerlendirildiğinde kadınların erkeklere göre somatizasyon puanları az da olsa yüksek olmasına rağmen depresyon puanları birbirine yakındır. Evli ve bekar grupların depresyon ve somatizasyon puanları birbirine çok yakın hesaplanmıştır. Benzer şekilde gelir ve eğitim seviyesinin depresyon ve somatizasyon puanlarının kategorisel olarak birbirlerine çok yakın seviyelerde olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.** Katılımcıların yaşları ve Geriatrik Depresyon (GDO), Somatizasyon (SOM) ve Beck Depresyon Ölçekleri sonuçları.

Yaş Aralığı (Sayı)	GDO-Ort.	SOM-Ort.	BDO-Ort.
51-60 (N=88)	45.65	48.39	13.07
61-65 (N=16)	43.50	50.31	17.75
66-70 (N=6)	44.17	49.33	18.17
71-75 (N=4)	43.25	51.00	25.50
>76 (N=7)	42.57	50.00	23.71

**GDÖ:** Geriatrik Depresyon Ölçeği **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği **SOM:** Somatizasyon

Araştırma sonuçları ile ilgili bir diğer önemli bulgu katılımcıların yaşlarına göre Geriatrik, somatizasyon ve Beck depresyon seviyeleridir. Tablo 4'te gösterildiği gibi katılımcıların yaşları 5 farklı seviyede incelenmiştir. Tablodaki verilere göre 51 ile 60 yaşları arasındaki katılımcıların Geriatrik depresyon ölçeği az da olsa diğer gruplardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak, genel olarak değerlendirildiğinde grupların ortalamaları arasındaki fark çok az olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde gruplar arasındaki somatizasyon seviyeleri arasındaki farkların fazla olmadığı görülmüştür. Öte yandan Beck depresyon ölçeğine göre yaş seviyesinin artması depresyon seviyesinin beraberinde artması gibi sonuçlar

elde edilmiştir. Bir diğer ifadeyle, daha yaşlı insanların depresyon seviyeleri artış göstermekte ancak 76 yaşından sonra ise artış durmaktadır. Gruplardaki katılımcı sayısının azlığından dolayı bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olduğunu söylemek güçtür.

**Tablo 5.** Katılımcıların yaşları ve somatizasyon ve depresyon seviyeleri arasındaki korelasyon katsayıları.

	GDO (51-60)	GDO (61-65)	GDO (65-70)	GDO (71-75)	GDO (76+)
GDO (61-65)	0.02	1.00			
GDO (65-70)	0.03	-0.15	1.00		
GDO (71-75)	0.15	0.01	0.35	1.00	
GDO (76+)	-0.15	-0.02	-0.35	-0.96	1.00
	SOM (51-60)	SOM (61-65)	SOM (65-70)	SOM (71-75)	SOM (76+)
SOM (51-60)	1.00				
SOM (61-65)	0.02	1.00			
SOM (65-70)	-0.03	-0.02	1.00		
SOM (71-75)	0.10	-0.04	-0.12	1.00	
SOM (76+)	-0.13	-0.10	0.03	-0.02	1.00
	BDO (51-60)	BDO (61-65)	BDO (65-70)	BDO (71-75)	BDO (76+)
BDO (51-60)	1.00				
BDO (61-65)	-0.04	1.00			
BDO (65-70)	0.02	-0.09	1.00		
BDO (71-75)	0.09	-0.40	-0.07	1.00	
BDO (76+)	-0.02	-0.03	-0.04	0.02	1.00

**GDÖ:** Geriatrik Depresyon Ölçeği **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği **SOM:** Somatizasyon Ölçeği

Tablo 5'te katılımcıların yaşları ile somatizasyon ve depresyon seviyeleri arasındaki ilişkiler sunulmuştur. Geriatrik depresyon ölçeği 60 yaş altı bireyler için uygun olmadığından dolayı analizden çıkarılmıştır. Tablodaki bilgilerden görüldüğü gibi Geriatrik depresyon ölçeğine göre 71-75 ile 76 ve üzeri yaşlardaki katılımcılar arasında çok yüksek seviyede negatif korelasyon ( $r=-0.96$ ) olduğu görülmüştür 65-70 ve 75 üzeri yaşlardaki katılımcılar arasında düşük negatif ( $r=-0.35$ ) korelasyon elde edilmiştir.

Ayrıca, 65-70 ve 71-75 yaşları arasında düşük pozitif korelasyon ( $r=0.35$ ) olduğu tespit edilmiştir.

Beck depresyon ölçeğine göre katılımcıların yaş grupları arasında depresyon seviyeleri incelendiğinde ise sadece 61-65 ile 71-75 yaş aralığında bulunan katılımcılar arasında düşük negatif korelasyon ( $r=-0.40$ ) elde edilmiştir. Bu durum iki yaş grubunun depresyon seviyeleri arasındaki ters korelasyonel ilişkiyi göstermiştir. Son olarak yukarıdaki tabloda belirtildiği gibi yaş grupları arasındaki somatizasyon ilişkileri incelendiğinde gruplar arası ilişkilerin son derece düşük korelasyon katsayılarına ( $r < 0.20$ ) sahip oldukları görülmektedir. Bu sonuç, yaş gruplarının sahip oldukları somatizasyon seviyeleri arasındaki korelasyon ilişkilerinin ihmal edilebilecek seviyede son derece düşük olduğunu göstermiştir.

### Kronik Rahatsızlık, Depresyon ve Somatizasyon

Katılımcıların mevcut kronik hastalıkları hasta tanıma için kullanılan sosyodemografik formdan elde edilmiştir. Elde edilen veriler hastaların depresyon ölçekleri (GDÖ, BDÖ) ve somatizasyon ölçeğinden (SOM) elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır. Böylece, sahip olunan kronik hastalığın depresyon ve somatizasyon seviyelerine etkileri ortaya çıkarılmıştır.

**Tablo 6.** Katılımcıların kronik hastalıkları ile depresyon (GDÖ, BDÖ) ve Somatizasyon Ölçeği (SÖ) puanları arasındaki istatistiksel ilişkiler.

Kronik H	GDÖ (SS)		BDÖ (SS)		SÖ (SS)		N	%
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS		
Diyabet	13,37	4,2	13,54	4,2	15,29	3,7	4	33,8
Hipertansiyon	12,73	4,7	14,96	4,8	16,01	3,8	6	54,5
Hiperlipidem	11,44	3,1	8,89	2,6	16,67	3,8	5	4,13
Osteoartrit	11,13	4,0	10,5	4,1	16,88	4,1	9	7,44
Toplam	12,17	3,9	11,97	3,9	16,21	3,8	3	

**GDÖ:** Geriatrik Depresyon Ölçeği **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği **SÖ:** Somatizasyon Ölçeği

Tablo 6'da katılımcıların kronik hastalıkları ile depresyon ve somatizasyon ölçeklerinden elde edilen puanların istatistiksel olarak karşılaştırılması ile elde edilen ortalama puanlar, standart sapmalar ve yüzdeleri gösterilmiştir.

Buna göre katılımcılar dört farklı kronik hastalıktan (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, osteoartrit) müzdariptir. Bunlardan en yaygın olanları sırasıyla hiper-

tansiyon (%54,55) ve diyabettir (%33,88). Depresyon ölçeklerinden (GDÖ, BDÖ) elde edilen sonuçlar incelendiğinde diyabet ve hipertansiyon hastalarının depresyon seviyelerinin nispeten daha yüksek olduğunu göstermiştir. Hastaların genelinde orta seviyede depresyon olduğu görülmüştür (Ort. (GDÖ) = 12,17, Ort. (BDÖ) = 11,97). Somatizasyon ve kronik hastalıklar arasındaki ilişki açısından; Osteoartrit veya hiperlipidemi hastalıklarına sahip hastalarda az da olsa daha yüksek seviye somatizasyon şiddeti (16,67 ve 16,88) elde edilmiştir. Tablo 3 ve Tablo 4'te verilen değerlerde; Geriatrik depresyon ölçeği tam puanı 30, Beck depresyon ölçeği tam puanı 63 ve somatizasyon ölçeği tam puanı 33 olarak belirlenmiştir.

### Geriatric Depresyon Ölçeği ve Beck Depresyon Ölçeği

Bu çalışmada iki farklı depresyon ölçeğinden yararlanılmıştır. Her iki ölçek depresyon seviyelerini ölçmekte kullanılsa da Geriatrik depresyon ölçeği daha çok ileri yaşlardaki (60 ve üzeri) hastalara uygulanmaktadır.

Tablo 3'te belirtildiği gibi katılımcıların sosyodemografik verileri depresyon ve somatizasyon puan ortalamaları ile ilgili istatistiksel bilgiler sunulmuştur. Katılımcıların ortalama yaş seviyesi ve standart sapma puanları 59,3 ve 6,7 olarak bulunmuştur. Yaş seviyeleri ile ölçek puanları incelendiğinde GDÖ, BDÖ ve MMPI puanları arasında düşük pozitif, 0,24, 0,36, 0,19, korelasyon katsayıları olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, her üç ölçek ile yaş seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p$ -değeri  $< 0,05$ ) olduğu görülmüştür. Tablo 3'teki ikinci kısımda ise ölçek depresyon ve somatizasyon puanlarının sosyo-demografik özellikler bağlamında değerlendirilmiştir. Cinsiyet (14,6/14,5) ve medeni durum (15,5/115,5) açısından depresyon seviyeleri erkek/kadın ve evli/bekar grupları için birbirine yakın seviyelerde hesaplanmıştır. Gelir seviyesi ve eğitim seviyesi açısından ise asgari ücretten yüksek gelire sahip (14,9) ve üniversite eğitimi almış kişilerin (15,3) depresyon seviyeleri daha yüksektir. Son olarak, somatizasyon seviyeleri incelendiğinde ise kadınların daha yüksek puan ortalamasına (93,07) olduğu görülmüştür. Medeni durum olarak evli ve bekarların ortalama somatizasyon seviyesi benzerdir. Gelir seviyesi asgari ücretten düşük olan grup (91,02) ve eğitim seviyesi üniversite seviyesine sahip

grubun (93,52) ortalama somatizasyon seviyesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

### TARTIŞMA

Bu araştırma sonucunda elde edilen bulgularda katılımcılar arasında depresyon ve somatizasyon yaygınlığının (prevalans) yüksek olduğu görülmüştür. Bulgular daha önce elde edilen araştırma sonuçlarına benzerlik göstermektedir.<sup>19,20</sup>

Araştırma bulguları katılımcıların sosyodemografik olarak yaş, eğitim seviyesi ve gelirlerinin yükselmesinin depresyon ve somatizasyon seviyelerini artırdığını göstermiştir. Cinsiyet açısından elde edilen benzer sonuçlar daha önce mental rahatsızlıklar ile sosyodemografik özellikler arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalardan daha farklıdır, ancak gelir seviyesi, eğitim ve evlilik durumları açısından benzer bulgular elde edilmiştir.<sup>21-23</sup> Cinsiyet açısından daha önce yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya konulmasına rağmen bu çalışmada elde edilen sonuçlar cinsiyet açısından depresyon ve somatizasyon seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde farklı yaş grupları karşılaştırıldığında depresyon ve somatizasyon ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bunun en önemli sebebi gruplarda yeteri kadar fazla sayıda katılımcı olmaması olabilir. Bu bağlamda daha geniş kitlelerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmada incelenen bir diğer başlık katılımcı yaş gruplarına göre depresyon ve somatizasyon seviyeleri arasındaki korelasyonel ilişkilerdir (Tablo 5). Elde edilen sonuçlarda Geriatrik depresyon ölçeğine verilen cevaplara göre 71-75 ile 76 ve üzeri yaşlardaki katılımcılar arasında çok yüksek seviye negatif korelasyon belirlenmiştir. Benzer diğer bir sonuç ise Beck depresyon ölçeğine göre 61-65 ile 71-75 yaş aralığında bulunan katılımcılar arasında bulunmuştur. Buna göre yaş gruplarını ayıran 75 yaş ile 65-70 yaşları arasındaki periyod depresyon seviyesi açısından sınır kabul edilebilir. Bireylerde bu yaştan sonra depresyon seviyelerinde ters yönde bir yöneliş olduğu söylenebilir. Ayrıca, yaş grupları arasındaki somatizasyon ilişkileri son derece düşük korelasyon seviyeleri göstermiştir. Bu sonuç, çalışmada incelenen

yaş gruplarının sahip oldukları somatizasyon seviyeleri arasında ilişki bulunmadığını göstermiştir. Elde edilen bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarda belirlendiği gibi depresyon seviyeleri ileriki yaşlarda azalmaktadır.<sup>24-26</sup>

Kronik rahatsızlık, depresyon ve somatizasyon sonuçları değerlendirildiğinde özellikle diyabet ve hipertansiyona sahip hastaların depresyon seviyeleri, Osteoartrit ve Hiperlipidemi hastalığa sahip olanlarda ise somatizasyon seviyeleri yüksektir. Ayrıca, herhangi bir kronik rahatsızlığı olan bireylerde bu rahatsızlıkların depresyon ve somatizasyona sahip olmalarını etkilemediği sonucuna daha önce yapılmış olan çalışma sonuçlarına paralel olarak erişilmiştir.<sup>7,27</sup>

Bu çalışmadan elde edilen bulgular daha önce yapılmış çalışmalarla benzerlik gösterse de çoğu çalışmada elde edilen verilerden yüksek oranlarda depresyon tespit edilmiştir. Bunun sebebi veri toplanan grubun sosyal, kültürel, çevresel, demografik ve diğer depresyon ve somatizasyon ile ilgili faktörlerden kaynaklanabileceği söylenebilir.

Gelecek yıllarda yapılacak çalışmalar depresyon seviyesi yüksek olan kişilerin yapılandırılmış klinik görüşme ile değerlendirilmeli ve psikiyatristlere yönlendirilerek teşhisin netleştirilmesi ülkemizde ileri yaşlarda sıklıkla görülen depresyona karşı geliştirilecek yaklaşımlar için gereklidir. Ayrıca ileride yapılacak çalışmalar için kontrol grubu kullanılması ve bu şekilde toplumdaki genel depresyon oranı ile değerlendirerek hastalıkların neden olduğu depresyon oranı ile ilgili daha zengin bilgiler edinilebilir.

### Çıkar Beyanname

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

### KAYNAKÇA

- Blazer D, Burchett B, Service C, George LK. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol.* 1991;46(6):210-215.
- Kesebir S. Depresyon ve somatizasyon. *Türk Psikiyatri Derg.* 2004;1(1):14-19.
- Lipowski ZJ. "Somatization and Depression". *Psychosomatics. J of Cons and Liaison Psych.* 1990; 31(1):13-21.
- Wilson DR, Widmer RB, Cadoret RJ. Somatizations: a major feature of depression. *J Affect Disord.* 1983;5(3):199-207.
- Howard R. Syndromes of depression in the elderly. Howard R (Ed). *Depression in Elderly People.* 1.ed. United Kingdom: Martin Dunitz Ltd;1997:33-34.
- Finkelstein EA, Bray JW, Chen H, Larson MJ, Miller K, Tompkins C. Prevalence and costs of major depression among elderly claimants with diabetes. *Diabetes care.* 2003;26(2):415-420.
- Drayer RA, Mulsant BH, Lenze EJ, Rollman BL, Dew MA, Kelleher K. Somatic symptoms of depression in elderly patients with medical comorbidities. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20(10):973-982.
- Özenli Y, Yoldaşcan E, Topal K, Özçürümez G. Türkiye'de bir eğitim fakültesinde somatizasyon bozukluğu yaygınlığı ve ilişkili risk etkenlerinin araştırılması. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2009;10(Suppl 2):131-136.
- Çermik Ö, Çevik A, Soykan A, Aksakal O. Kadın hastalarda somatizasyon: çok yönlü bir değerlendirme. *Türk Psikiyatri Derg.* 1999;1(1):68-78.
- Sheehan B, Banerjee S. Somatization in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14(12):1044-1049.
- Van Driel TJW, Hilderink PH, Hanssen DJC, et al. Assessment of somatization and medically unexplained symptoms in later life. *Assessment.* 2018;25(3):374-393.
- Katon W, Kleinman A, Rosen G. Depression and somatization: a review. *Am J Med.* 1982;72(2):241-247.
- Savaşır I. *Minnesota Çok Yönlü Kişilik Envanteri El Kitabı.* Ankara:Sevinç Matbaası;1981.
- Erol N. Ülkemizdeki psikiyatrik hastalarda MMPI'nin geçerlik çalışması. *Psikoloji Der.* 1982;14(2):15-23.
- Hathaway SR, McKinley JC. A multiphasic personality schedule (Minnesota): I. Construction of the schedule. *J of Psychol.* 1940;10(2):249-54.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatry Res.* 1983;17(1):37-49.
- Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4(6):561-571.
- IBM Corp. Released 2011. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0.* Armonk, NY: IBM Corp.
- Pang KY, Lee MH. Prevalence of depression and somatic symptoms among Korean elderly immigrants. *Yonsei Med J.* 1994;35(2):155-161.
- Bland RC, Newman SC, Orn H. Prevalence of psychiatric disorders in the elderly in Edmonton. *Acta Psych Scand.* 1988;77(S338): 57-63.
- Klose M, Jacobi F. Can gender differences in the prevalence of mental disorders be explained by sociodemographic factors?. *Arch of W.M.H.* 2004;7(2):133-148.
- Araya R, Rojas G, Fritsch R, Acuña J, Lewis G. Common mental disorders in Santiago, Chile: prevalence and socio-demographic correlates. *Br J Psychiatry.* 2001;178(3):228-233.
- Akhtar-Danesh N, Landeen J. Relation between depression and sociodemographic factors. *Int j Ment Health Syst.* 2007;1(4):1-9.
- Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol.* 2009;5:363-389.
- Rodda J, Walker Z, Carter J. Depression in older adults. *BMJ.* 2011;343:683-687.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Pot AM. Managing depression in older age: psychological interventions. *Maturitas.* 2014;79(2):160-169.
- Palinkas LA, Wingard DL, Barrett-Connor E. Chronic illness and depressive symptoms in the elderly: a population-based study. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(11):1131-1141.

## Postoperatif Pulmoner Komplikasyonların Öngörülmesinde Belirteç Karşılaştırılması; Asa ve Ariscat

### Comparison of Markers for Prediction of Postoperative Pulmonary Complications; Asa and Ariscat

Zeynel Abidin ERBESLER<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Giriş:** Ameliyat sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmanın amacı; elektif ortopedik cerrahi geçiren hastalarda, preoperatif dönemde uygulanan American Society of Anesthesiologist (ASA) ve Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia (ARISCAT) risk skorlama sistemlerinin postoperatif pulmoner komplikasyonların (PPK) ortaya çıkmasını öngörmede etkinliğini araştırmaktır.

**Araçlar ve Yöntem:** Etik kurul onayı alındıktan sonra Nisan 2019 - Ekim 2019 tarihleri arasında, Ahi Evran Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde opere edilmiş 246 elektif hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların cinsiyet, yaş, ASA klinik sınıflamaları, eşlik eden sistemik hastalıklar ve cerrahi türleri kaydedildi ve ARISCAT risk indekleri hesaplandı. Postoperatif 1. ayda PPK (atelektazi, pnömoni ve solunum yetersizliği) gelişen hastalar kaydedildi.

**Bulgular:** Toplam 15 (%6.09) olguda PPK gelişti. PPK gelişme riskinde ASA ve ARISCAT risk skorlama sistemi karşılaştırıldığında ARISCAT daha etkili gibi görülmekte anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** ASA ölçeği preoperatif sağlık durumunu subjektif olarak tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda ARISCAT ölçeğinin PPK'ları saptamada ASA skoruna göre, istatistiki açıdan anlamlı farklılık yaratmadığını saptadık.

**Anahtar Kelimeler:** ASA; ARISCAT; preoperatif değerlendirme

#### ABSTRACT

**Purpose:** Pulmonary complications are important causes of morbidity and mortality that may occur after surgery. The aim of this study is to investigate the predictive value of American Society of Anesthesiologist (ASA) and The Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia (ARISCAT) risk scoring systems in determining the risk of pulmonary complications during the postoperative period.

**Materials and Methods:** After obtaining ethics committee approval, 246 patients who were undergone elective operations between April 2019 - October 2019 in Ahi Evran University Department of Orthopedics and Traumatology were enrolled in the study. Gender, age and ASA clinical classification of all cases were recorded. Concomittant systemic diseases and types of surgery were recorded. ARISCAT risk index of all patients was calculated. In addition, postoperative pulmonary complications (PPC) such as atelectasis, pneumonia and respiratory failure seen within 1 month postoperatively were recorded as well.

**Results:** PPC developed in 15 (6.09%) cases. If we compare ASA and ARISCAT risk scoring system, ARISCAT appears to be more effective to predict the risk of PPC, but no statistically significant difference was found.

**Conclusion:** Although ASA score can be used for evaluating health state of patients subjectively at preoperative period, ARISCAT risk index could also be used for prediction of postoperative pulmonary complications.

**Key Words:** ASA; ARISCAT; preoperative evaluation

Gönderilme tarihi: 29.08.2020, Kabul edilme tarihi: 23.02.2021

<sup>1</sup> Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD, Kırşehir, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Zeynel Abidin ERBESLER, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD, Kırşehir, Türkiye.  
e-posta: zerbesler@gmail.com

**Makaleye atf için:** Erbesler ZA. Postoperatif pulmoner komplikasyonların öngörülmesinde belirteç karşılaştırılması; asa ve ariscat. Ahi Evran Med J. 2021;5(1):50-54.

## GİRİŞ

Cerrahi operasyon sonrası gelişebilecek postoperatif pulmoner komplikasyonlar (PPK), morbidite ve mortaliteye yol açan önemli nedenlerdendir. PPK'lar hastanede yatış süresinde uzamaya ve yatış maliyetlerinde artmaya sebep olur.<sup>1</sup> Bu durum bilim insanlarının ilgisini çekmiş ve operasyon açısından, yüksek riskli hastaları ameliyat öncesi dönemde belirlemenin yolları araştırılmıştır.<sup>1,2</sup> Ameliyat sonrası komplikasyonları en aza indirmek için değiştirilebilir risk faktörleri değerlendirilmelidir. Preoperatif anestezi değerlendirilmede, PPK gelişmesi açısından risk taşıyan olguları önceden saptamak ve tedavisini sağlamak amaçlanır.<sup>3</sup> Böylelikle morbidite ve mortalite oranlarının azalacağı düşünülmektedir.

Günümüzde, hastaların genel sağlık durumunu değerlendirmek ve postoperatif mortaliteyi öngörmek amacıyla, bazı endeksler kullanılmaktadır.<sup>4</sup> Bu endekslerden en eski ve yaygın olan, 1963 yılında yayınlanmış olan American Society of Anesthesiologist (ASA) klinik sınıflamasıdır. Bu ölçek ile hastalar, altta yatan tıbbi sorunlarının, günlük aktivitelerine nasıl ve ne kadar etkisi olduğuna göre sınıflandırılır (Tablo 1). ASA ile PPK'lar arasında ciddi bir bağlantı vardır.<sup>5-8</sup>

**Tablo 1.** ASA Sınıflaması.

ASAI	Normal, sağlıklı bir kişi.
ASA II	Hafif bir sistemik bozukluğu olan kişi.
ASA III	Aktivitesini sınırlayan, ancak güçsüz bırakmayan hastalığı olan kişi.
ASA IV	Yaşamı sürekli bir tehdit oluşturan bir hastalığı olan kişi.
ASA V	Ameliyat olsa da, olmasa da, yaşamı beklenmeyen, son ümit olarak cerrahi girişim yapılan kişi. Organ donörü olan, beyin ölümü tanısı konmuş hastalar.
ASA VI	Acil cerrahi girişim gerektiğinde hastanın sınıflama numarasından sonra "E" harfi eklenmektedir. ASA IE gibi.

ASA: American Society of Anesthesiologist

Aynı zamanda, PPK riskinin önceden belirlenmesi için kullanılan bir başka ölçek, ARISCAT risk indeksidir. Hastanın anamnez ve fizik muayenesinden elde edilen 7 parametrenin değerlendirilmesi ile hesaplanır. Bu yöntem, sağlık maliyetini artıracak herhangi bir müdahaleyi içermeyen, basit değişkenleri kullanır (Tablo 2).<sup>9</sup>

**Tablo 2.** ARISCAT Risk Skalası.

Etkenler	Risk Değeri
Yaş ≤ 50	0
Yaş 51- 80	3
Yaş > 80	16
Preoperative SpO <sub>2</sub> ≥ 96	0
Preoperative SpO <sub>2</sub> 91-95	8
Preoperative SpO <sub>2</sub> ≤ 90	24
Son 1 ayda Akciğer Enfeksiyonu Yok	0
Son 1 ayda Akciğer Enfeksiyonu Var	17
Preoperatif Hemogloblin < 10	11
Preoperatif Hemogloblin > 10	0
Periferik Kesi	0
Üst Batın Kesisi	15
İntratorasik Kesi	24
Ameliyat Süresi < 2 saat	0
Ameliyat Süresi 2-3 saat	16
Ameliyat Süresi > 3 saat	23
Acil Ameliyat Evet	8
Acil Ameliyat Hayır	0
<b>Düşük Risk &lt; 26, Orta Risk 26-44, Yüksek Risk ≥ 45</b>	
SpO <sub>2</sub> : Satürasyon Değeri	

Biz çalışmamızda, elektif ortopedik cerrahi geçiren hastalarda PPK'ları öngörmeye ASA skoru ile ARISCAT risk indekslerinin etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

## ARAÇLAR ve YÖNTEM

Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile (Karar No: 2019-20/204 Tarih:26/11/2019), Nisan 2019-Ekim 2019 tarihleri arasında, Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafından opere edilmiş hastaların perioperatif anestezi kayıtları, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı arşivinde retrospektif olarak incelendi. Bu altı aylık süre zarfında, toplam 360 hastanın opere edildiği saptandı. Acil olarak opere olan hastalar ve kayıtlarında yetersizlik olan toplam 114 hasta inceleme dışı bırakılırken geri kalan toplam 246 hasta değerlendirmeye alındı. Tüm hastaların cinsiyet, yaş, ASA sınıfları, anestezi türleri (genel/rejyonel anestezi) ve eşlik eden sistemik hastalıklar (diabetes mellitus (DM), kalp yetmezliği hipertansiyon (HT), astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) kaydedildi.

Tüm hastaların ARISCAT değerleri hesaplandı. Bu indekslerin hesaplanması için 7 parametre (ileri yaş, preoperatif SpO<sub>2</sub> düşüklüğü, son bir ayda solunum sistemi enfeksiyonu, preoperatif hemogloblin < 10 g/dL,

üst abdominal veya torasik cerrahi girişim, operasyon süresi > 2 saat, acil cerrahi girişim) kullanıldı.

Hastalarda postoperatif bir ay içinde gelişen atelektazi, pulmoner emboli, pnömoni ve solunum yetersizliği gibi PPK'lar kaydedildi.

### İstatistik

Kantitatif değişkenler için normallik varsayımı Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edildi. Değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler Mean  $\pm$  standart deviation, n (%) şeklinde verildi. Çalışmada yer alan değişkenlerin tek değişkenli analizleri için değişken tipine ve varsayımların sağlanma durumuna göre Chi-Square ve independent t test kullanıldı. Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences version 21.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) kullanılarak yapıldı.

### BULGULAR

Bu çalışmada toplam 246 hastaya ait veri kullanılmıştır. Hastalar meniskopati nedeniyle artroskopisi yapılmış ve femur fraktürü nedeniyle opere edilen hastalardır. Hastaların demografik özellikleri olarak, yaş ortalaması 50.34 $\pm$ 21.30 tür. Hastaların %42.7 si erkek, % 56.7 si kadındır. %78.9 u sigara kullanmazken %21.1' i sigara içmektedir. %33.3'ü HT, %19.9'u DM hastasıdır.

**Tablo 3.** Değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler

Değişkenler	N= 246	
	Ort $\pm$ SS	
Yaş (yıl)	50.34 $\pm$ 21.3	
	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	105 (%42.7)
	Kadın	140 (%56.,9)
ASA	I	39 (%15.9)
	II	131 (%53.3)
	III	60 (%24.4)
	IV	15 (%6.1)
Sigara	Yok	194 (%78.9)
	Var	52 (%21.1)
Diyabetes Mellitus	Yok	197 (%80.0)
	Var	49 (%19.9)
Hipertansiyon	Yok	164 (%66.6)
	Var	82 (%33.3)

ASA: American Society of Anesthesiologist

Hastaların ameliyat sonrası incelenen anestezi formlarından elde ettiğimiz bilgiler, PPK 0 ve PPK 1 gruplarının ARISCAT ve ASA değişkenlerinin karşılaştırılmasına ait sonuçlar Tablo 4'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre ARISCAT değeri bakımından PPK 1 grubu daha yüksek bir değere sahip olmasına rağmen PPK 0 ile arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05). ASA değerleri bakımından da PPK değişkeni arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. (Tablo 4) (p>0.05).

**Tablo 4.** PPK gelişen ve PPK gelişmeyen hastaların ARISCAT ve ASA değerlerinin karşılaştırılması.

	PPK gelişmeyen	PPK gelişen	p
	N= 231	N= 15	
ARISCAT	18.15 $\pm$ 14.31	18.40 $\pm$ 11.03	0.948
ASA			0.552
ASA I	37	3	
ASA II	125	6	
ASA III	56	4	
ASA IV	13	2	

PPK: Postoperatif Komplikasyon, ASA: American Society of Anesthesiologist

### TARTIŞMA

Konu ile ilgili literatür incelendiğinde, ASA skoru ile pulmoner komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen ve ASA skorunu PPK'ları öngörmeye ARISCAT risk endeksi ile karşılaştıran yeteri kadar çalışılma olmadığı olduğu görüldü.<sup>1,8-10</sup> Biz ASA ve ARISCAT ölçeklerinin elektif ortopedik cerrahi sonrası PPK'ları öngörmedeki etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçladığımız çalışmamızda ARISCAT ölçeğinin PPK'ları saptamada ASA skoruna göre daha etkin olsa da, istatistiki açıdan anlamlı farklılık yaratmadığını saptadık.

Postoperatif pulmoner komplikasyonlar, hastaların morbidite ve mortalitesini artırarak hastanede yatış süresini uzatan önemli sorunlardır. Preoperatif değerlendirmede anemnez ve fizik muayene ilk ve en önemli aşamadır. Pulmoner hastalığın durumu ve risk faktörlerinin saptanmasında fizik muayenenin yetersiz olduğu veya hastada ciddi pulmoner patoloji varlığı düşünülüyorsa farklı tetkiklerden de yararlanılabilir. ASA ölçeği preoperatif sağlık durumunu subjektif olarak tahmin etmek için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, ARISCAT risk indeksi de PPK'u tahmin etmek için

kullanılabilecek bir araçtır. Aynı zamanda hazır klinik bilgilerle yatak başında manuel olarak hesaplanması kolay olma avantajına sahiptir.

Preoperatif değerlendirme ile risk taşıyan olguların erken belirlenmesi, hastalarda postoperatif görülebilecek komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir.<sup>1,2</sup> Toraks dışı cerrahi olgularında PPK sıklığını araştıran çalışmalarda, %2'den %19'a varan değişik sonuçlar bildirilmiştir.<sup>4,10</sup> Biz de çalışmamızda literatür ile benzer şekilde PPK görülme sıklığını % 6.09 olarak saptadık.

ASA skorlaması, uzun yıllardır kullanılan ve ameliyat öncesi dönemde mortaliteyi tahmin etmede, kolay ve hızlı bir şekilde hesaplanabilen bir skorlamadır.<sup>12</sup> Hall ve ark.<sup>13</sup> ASA II ve üzerindeki hastalarda komplikasyon oranının belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir. Mitchell ve ark.<sup>14</sup> elektif genel cerrahi olgularında, ASA klinik sınıflamasının PPK ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda, Mitchell ve ark.<sup>14</sup> na benzer şekilde, elektif ortopedik cerrahi hastalarında ASA skorunun artması ile PPK arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Yaşın, ASA skorlamasında bir kriter olup olmaması tartışma konusu olmuştur.<sup>14</sup> Dikkat edilmesi gereken nokta, ASA skorlamasında hasta yaşının nasıl dikkate alınması gerektiğine dair henüz bir kılavuz yoktur. Öte yandan, American College of Physicians tarafından hazırlanan sistematik bir derlemede, yaşa bağlı komorbiditelere uyum sağlamak için çok değişkenli analizler kullanan çalışmalar arasında, yaşın PPK'lar üzerindeki etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>15</sup> ARISCAT risk endeksi, bağımsız bir risk faktörü ile benzer yaş sınıflandırmasına sahiptir.

Haynes ve ark.<sup>16</sup> anestezi uzmanlarının ASA skorlarını kısa süreli cerrahi uygulanan hastalarda, ciddi tıbbi hastalıklar olsa bile beklenenden daha düşük değerde sınıflandırdıklarını saptamışlardır. Saklad,<sup>4</sup> ASA derecesinin ameliyat prosedürü, cerrahın veya anestezi uzmanının yeteneği veya hastanın aldığı anestezi türü ile bir ilişkisi olmadığını belirtmiştir. Bununla birlikte, birçok anestezi uzmanı hala ASA ölçeğini anestezi riski belirleyicisi olarak görmektedir. Bizim çalışmamızda da, ASA skalası 4 olan 15 hastanın sadece 2 tanesinde pulmoner komplikasyon gelişti.

Daha önce de belirtildiği gibi, literatürde ASA ölçeği ile PPK arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.<sup>17,18</sup> Bununla birlikte, ölçeğin ameliyat sonrası mortalite ve kardiyak komplikasyonları tahmin etme konusunda ılımlı bir yeteneği vardır.<sup>19</sup> Biz de çalışmamızda ASA ve PPK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık; ancak bulguları doğrulamak için daha geniş ölçekli çalışmaların gerekli olabileceği kanaatindeyiz.

ARISCAT risk endeksi, ameliyattan önce hastaları bilgilendirme ve gerekli tedavi ile riskleri azaltma konusunda yararlıdır.<sup>9</sup> Bizim çalışmamızda, ARISCAT risk endeksi ile PPK arasında ARISCAT lehinde farklılık var gibi görünse de, istatistiki açıdan anlamlı değildi.

Çalışmamızda, tartışılmaya değer çeşitli sınırlamalar mevcuttur. Birincisi, tek bir kurumdan az sayıda hastanın incelendiği, retrospektif bir çalışmadır. İkincisi, ASA 3 ve 4 olarak ölçeklendirilen hasta sayıları düşüktü. Bundan dolayı, yüksek ASA skorlarına sahip hastalarda komplikasyon oranını tam olarak tespit edilemedi.

Ameliyat sonrası, morbidite ve mortalite nedenlerinden en önemli sebepleri arasında PPK'lar yer almaktadır. Bu nedenle hastaların preoperatif değerlendirilmesi ve PPK'ların öngörülmesi, hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış sürelerini azaltmak açısından önemlidir. Biz ASA ve ARISCAT ölçeklerinin elektif ortopedik cerrahi sonrası PPK'ları öngörmedeki etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçladığımız çalışmamızda ARISCAT ölçeğinin PPK'ları saptamada ASA skoruna göre daha etkin olsa da, istatistiki açıdan anlamlı farklılık yaratmadığını saptadık.

Bu konuda daha geniş ölçekli prospektif yürütülecek çalışmaların, pulmoner riskli hastaları belirlemede daha yararlı olacağı kanısındayız.

#### Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

#### KAYNAKÇA

1. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. N Engl J Med. 1999;340(12):937-944.



2. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. ARISCAT Group. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338-1350.
3. DeLisser HM, Grippi MA. Perioperative respiratory considerations in the surgical patients. Fishman AP (ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw Hill;1998:619-629.
4. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1941;2(3):281-284.
5. Vogt AW, Henson LC. Unindicated preoperative testing: ASA physical status and financial implications. *J Clin Anesth*. 1997;9(6):437-441.
6. Dalton JE, Kurz A, Turan A, Mascha EJ, Sessler DI, Saager L. Development and validation of a risk quantification index for 30-day postoperative mortality and morbidity in noncardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1336-1344.
7. Hightower CE, Riedel BJ, Feig BW, et al. A pilot study evaluating predictors of postoperative outcomes after major abdominal surgery: physiological capacity compared with the ASA physical status classification system. *Br J Anaesth*. 2010;104(4):465-471.
8. Saraçoğlu A, Yavru A, Küçüköncü S, et al. Predictive factors involved in development of postoperative pulmonary complications. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2014;42(6):313-319.
9. Kupeli E, Dedekarginoglu B, Ulubay G, Eyuboglu FO, Haberal M. American Society of Anesthesiologists Classification Versus ARISCAT Risk Index: Predicting Pulmonary Complications Following Renal Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017;1:208-213.
10. Ferguson MK. Preoperative assessment of pulmonary risk. *Chest*. 1999;115(5):58-63.
11. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 1996;77(2):217-222.
12. Hall JC, Tarala RA, Hall JL, Mander J. A multivariate analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. *Chest*. 1991;99(4):923-927.
13. Mitchell CK, Smoger SH, Pfeifer MP, et al. Multivariate analysis of factors associated with postoperative pulmonary complications following general elective surgery. *Arch Surg*. 1998;133(2):194-198.
14. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-243.
15. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006;144(8):581-595.
16. Haynes SR, Lawler PG. An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia*. 1995;50(3):195-199.
17. Mak PH, Campbell RC, Irwin MG. American Society of Anesthesiologists. The ASA physical status classification: inter-observer consistency. *Anaesth Intens Care*. 2002;30(5):633-640.
18. Aronson WL, McAuliffe MS, Miller K. Variability in the American Society of Anesthesiologists Physical Status classification scale. *AANA J*. 2003;71(4):265-274.
19. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijeyesundera DN. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth*. 2014;113(3):424-432.

## Does Pediatric OSAS with Adenotonsillar Hypertrophy Impact on the Choroidal Thickness of Children?

### Adenotonsiller Hipertrofinin Neden Olduğu Pediatric OSAS'ın Koroid Kalınlığı Üzerine Etkisi

Harun SOYALIÇ<sup>1</sup>  Raşit KILIÇ<sup>2</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Adenotonsiller hipertrofiye bağlı obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan çocuklarda koroid kalınlığındaki değişlikleri normal kontrol grubundaki değerlerle karşılaştırıp değerlendirmek.

**Araçlar ve Yöntem:** Tek merkezli, vaka kontrol çalışmasına adenotonsiller hipertrofiye bağlı 39 pediatrik OUAS hastası ve 39 yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol dahil edildi. Koroid kalınlıkları, gelişmiş optik koherens tomografi kullanılarak değerlendirildi. Koroid kalınlıkları subfoveal, nazal ve temporal bölge olarak ölçüldü. Sferik eküvalan, göz içi basıncı ve aksiyel uzunluk değerleri de ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışma ve kontrol gruplar arasında subfoveal, nazal ve temporal bölgenin koroid kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İki grup arasında Sferik eküvalan, göz içi basıncı ve aksiyel uzunluk değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Bu sonuçlar adenotonsiller hipertrofinin çocuklarda koroid kalınlığı üzerinde anlamlı derecede bir etkiye neden olmadığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Adenotonsiller hipertrofi; Koroid kalınlığı; Pediatric Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

#### ABSTRACT

**Purpose:** To determine the changes in choroidal thickness of children with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) as a result of adenotonsillar enlargement versus normal controls.

**Materials and Methods:** This study was consist of 39 pediatric OSAS individuals and 39 age,sex and body mass index-matched healthy children. Choroidal thicknesses of the patients and normal controls were analyzed by enhanced depth imaging optical coherence tomography. The choroidal thicknesses were measured in the subfoveal, nasal, as well as temporal areas. The spherical equivalent, intraocular pressure, and then axial length were additionally measured.

**Results:** Statistically notable difference in the choroidal thicknesses were not found in any areas between the groups. No statistically significant differences were found in between spherical equivalent, intraocular pressure, and axial length values of the two groups.

**Conclusion:** These results show that adenotonsillar hypertrophy does not result in a major impact on choroidal thickness of children.

**Key Words:** Adenotonsillar hypertrophy; Choroidal thickness; Pediatric obstructive sleep apnea syndrome

Received:14.12.2020, Accepted: 09.03.2021

<sup>1</sup> Department of Otorhinolaryngology, Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Kırşehir, Turkey.

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Gaziosmanpaşa University, Faculty of Medicine, Tokat, Turkey

Corresponding Author: Asst. Prof.Dr. Harun Soyaliç, Department of Otorhinolaryngology, Ahi Evran University, Faculty of Medicine, Kırşehir, Turkey.  
e-mail: harun\_soyalic@hotmail.com

## INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is identified by a recurring partial and/or complete collapse of the upper airway during sleep.<sup>1</sup> Recurrent airway obstruction leads to oxygen desaturation, hypercapnia, and intrathoracic pressure changes. This status affects hemodynamic, autonomic, humoral, and neuroendocrine regulation<sup>2</sup>. OSAS patients have complaints such as breath holding, restless sleep, mouth breathing, sleep pauses, snoring, and enuresis. Adenotonsillar hypertrophy has been accepted as the main pathophysiological cause in children with OSAS<sup>3</sup>. Polysomnography (PSG) during the night in the laboratory has been identified as the gold standard for the diagnosis of OSAS<sup>1</sup>. However, this method is time-consuming, expensive, and difficult to apply to children. For this reason, the diagnosis of pediatric OSAS can usually be made based on physical findings and parental reports of nocturnal symptoms<sup>4</sup>.

The choroid layer is an almost full vascularized tissue located between the retina and the sclera, and have a critical role in the normal ocular function. It provides oxygen and nutrients under a highly regulated blood flow to the outer retina; it also protects photoreceptors and secretes growth factors<sup>5</sup>. A structurally and functionally normal choroid is essential for retinal health. Hypoxia secondary to recurrent apneic attacks in OSAS causes blood pressure and hemodynamic changes<sup>6</sup>. Severe hypoxia causes increased vascular resistance which can endanger retinal perfusion and oxygenation. Therefore, there may be structural changes in the choroid tissue<sup>7</sup>.

Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) is a reliable method that allows high resolution in vivo imaging of retinal microstructures. SD-OCT is useful in many ocular diseases to describe the disease process<sup>8</sup>. The correct in vivo morphological evaluation of the choroid without SD-OCT is quite difficult. Enhanced depth imaging optic coherence tomography (EDI-OCT), a relatively new technique, uses longer wavelength light. Thus, more valuable information about choroid morphology is obtained in normal healthy people and patients with various diseases<sup>9-11</sup>. In previous studies, alterations in choroidal thickness were shown in adults with OSAS<sup>6,8,12,13</sup>. However, there are few studies on

choroid thickness in children with OSAS. For this reason, we aimed to evaluate the changes in choroidal thickness in kids with pediatric OSAS and adenotonsillar enlargement.

## MATERIAL and METHODS

### Patients

This study was approved by the local Clinical Research Ethics Committee at the Faculty of the Medicine, Ahi Evran University. (Approval No. 2018-23/191). This study was conducted by the tenets of the Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from the parents of the subjects. A total of 78 children (39 OSAS patients and 39 controls) aged between 5 and 12 years were included in the study. The OSAS group was composed of children who had been diagnosed as having adenoid and/or tonsil hypertrophy in the otolaryngology clinic and whose parents described them as having sleep apnea. Nocturnal obstructive symptoms such as snoring, chronic nasal obstruction, open mouth sleeping, oral respiration and interrupted breathing during sleep were asked to parents. The video recordings taken by the parents were evaluated. The patients' adenoids and tonsils were assessed using the flexible nasopharyngoscope. Nasopharyngeal adenoid tissue volume, occluding the chona, was graded into four classes base on the criteria by Cassano<sup>14</sup>. Tonsil hypertrophy was graded according to the Brodsky grading scale<sup>15</sup>. This study involved the patients with grade 3 or 4 adenoids and patients with 3+ or 4+ tonsil hypertrophy. It was carried out the nocturnal pulse oximetry in the patient and control group. Desaturation was characterized as a 4% or more low blood oxygen saturation values and desaturation cluster in kids with pediatric OSAS was described as 5 or more blood oxygen desaturation in a 10 to 30 minute period. All of the patients and controls analysed at least six-hour assessments with nocturnal pulse oximetry, and those patients owned 3 or more clusters of desaturation, and experienced at least 3 nocturnal desaturations lower than 90%, were diagnosed with pediatric OSAS<sup>16</sup>. We excluded patients with nasal septal deviation, regular drug use, head and neck malformations, allergic symptoms, passive smokers, Patients with SE over  $\pm 2.0$

D, visual acuity below 0.8, ocular disorder or past trauma/surgery, obesity, diabetes mellitus, a systemic disorder such as hypertension or Behçet's disease, and the use of any ocular or systemic medication were excluded from the study.

### Ophthalmologic examination

A full ophthalmic examination was performed for all participants, and a detailed history was taken. The ophthalmic examination included best-corrected visual acuity with the Snellen chart, anterior segment examination with the slit lamp, intraocular pressure (IOP) measurement with an air puff tonometer, dilated fundus examination, and choroidal thickness (right eyes) measurement in OCT with ED. Spherical equivalent (SE), IOP, and axial length (AL) measurements were carried out by optical low coherence reflectometry (Lenstar, Haag-Streit, Switzerland) were recorded for each patient and normal control.

### EDI-OCT Scan Protocol

The EDI-OCT scan protocol has been previously described elsewhere<sup>10</sup>. The EDI mode of a spectral-domain OCT (Software version 6.3.3.0, Heidelberg Engineering Inc., Heidelberg, Germany) was used in this study. The choroidal thickness was determined as the distance between the outer reflective *retinal pigment epithelium* (RPE) layer and the inner sclera border. All choroidal depth measurements were performed manually by the same ophthalmologist (RK) (Figure 1). The sections were measured horizontally across the fovea at 500- $\mu$ m intervals. The digital calipers provided by the Heidelberg Spectralis software were used for the vertical choroidal thickness measurements. Choroidal thickness measurements were taken of the subfoveal, 1500  $\mu$ m nasal, and 1500  $\mu$ m temporal to the center of the fovea.

### Statistical Analysis

The data were analyzed with the SPSS software, version 20.0. The Kolmogorov–Smirnov test was used to determine whether the data were normally distributed. The statistical methods used were the independent t-test, chi-square, and Pearson's correlation test. The results

with p-value less than 0.05 ( $p < 0.05$ ) were accepted as statistically significant.

## RESULTS

There were 78 participants in the study, 39 (50.0%) patients and 39 controls (50.0%). The age distribution of the patient group was  $7.31 \pm 2.02$  years and the age distribution of the control group was  $7.33 \pm 2.08$  years. Fifteen (38.5%) of the patient group were female and 24 (61.5%) were male; 16 (41.0%) of the control group were female and 23 (59.0%) were male. No significant difference was determined between the patients and controls in terms of sex ( $\chi^2 = 0.054$ ;  $p = 1.000$ ), mean age ( $t = 0.055$ ;  $p = 0.956$ ) or body mass index (BMI) ( $p = 0.433$ ). ( $p > 0.05$ , Table 1).

**Table 1.** Demographic data of groups

	Control group (n=39)	OSAS group (n=39)	p value
Age (years)	7.33±2.08	7.31 ± 2.02	0.956*
Male/Female	23/16	24/15	1.000**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15.97±1.72	15.91±1.34	0.433

\*Independent-samples test, \*\*Chi-Square Test, SD=Standard deviation, BMI: Body Mass Index, OSAS: Obstructive sleep apnea syndrome

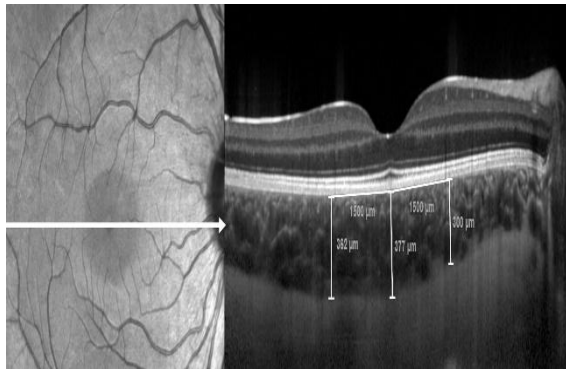
**Table 2.** Choroidal thickness, Intraocular pressure, and axial length in the Study and Control Groups

	Control	OSAS	p* value
SFCT ( $\mu$ m)	321.74± 61.45	316.49± 61.22	0.706
TCT ( $\mu$ m)	313.10± 57.31	310.44± 62.68	0.845
NCT ( $\mu$ m)	252.95± 59.52	253.64± 62.63	0.960
SE (D)	0.30± 0.72	0.06± 0.74	0.174
IOP (mm Hg)	16.09± 2.69	15.92± 2.33	0.774
AL (mm)	22.79± 0.65	22.67± 0.85	0.514

Values are expressed as mean  $\pm$  SD, \* Independent-Samples Test, Subfoveal choroid thickness (SFCT), Temporal choroid thickness (TCT), Nasal choroid thickness (NCT), spherical equivalent (SE), D (Diopter), Intraocular pressure (IOP), and axial length (AL)

Table 2 shows the outcomes of the between-groups comparison of subfoveal choroidal thicknesses (SFCT), nasal choroidal thicknesses (NCT), and temporal choroidal thicknesses (TCT) measurements. The NCT

was significantly lower compared to SFCT and TCT in both the control group and the OSAS group. The SFCT, NCT, and TCT of the patients and controls had no significant differences. The measurement of the subfoveal choroidal thickness is shown in Figure 1.



**Figure 1.** Choroidal thickness measurement in a patient using EDI-OCT.

Also, there were no significant differences in the means of SE, AL, and IOP values between the OSAS patients and control groups. According to Table 3,

**Table 3.** Choroid thickness and gender

	Female	Male	p* value
SFCT (µm)	318.80±49.06	315.04±68.71	0.855
TCT (µm)	316.46±59.20	306.67±65.71	0.641
NCT (µm)	257.93±56.17	250.95±67.39	0.740

Values are expressed as mean ± SD, \*Independent-samples test. Subfoveal choroid thickness (SFCT), Temporal choroid thickness (TCT), and Nasal choroid thickness (NCT)

there were no significant differences between TCT, SFCT, and NCT values by sex. When the relationships between age and choroid thicknesses were evaluated, there was no correlation between age and TCT ( $r = 0.024$ ;  $p = 0.883$ ), age and NCT ( $r = 0.209$ ;  $p = 0.201$ ), and age and SFCT ( $r = 0.033$ ;  $p = 0.844$ ). Also, there were no significant relationships between the grade of adenotonsillar hypertrophy and duration of the disease and choroid thicknesses (Table 4).

**Table 4.** Adenoid grade, tonsil grade, duration, and choroid thickness

	Adenoid Grade	Tonsil Grade	Duration
SFCT Rho*	0,071	-0,296	0,196
p**	0,666	0,067	0,232
TCT Rho*	-0,017	-0,202	0,263
p**	0,918	0,218	0,105
NCT Rho*	0,025	-0,112	0,183
p**	0,88	0,497	0,264

\*Rho Spearman Correlation Coefficient, \*\*Pearson's correlation test, SFCT: Subfoveal choroid thickness, TCT: Temporal choroid thickness, NCT: Nasal choroid thickness

## DISCUSSION

OSAS is a sleep-related breathing disorder that involves a decrease or complete cessation of airflow despite the continuous effort of breathing. Most OSAS patients snore loudly when airflow is reduced or blocked. The prevalence of OSAS is 4% in males and 2% in females in the middle-aged population<sup>17</sup>. As age increases, the prevalence also increases and is estimated to be around 28-67% for older men and 20-54% for older women<sup>17</sup>. The prevalence of OSAS is known to be between 1% and 5% in children<sup>18</sup>.

In adults, a large and elongated soft palate, a large tongue, elongate uvula, and large tonsils are among the most common causes of airway obstruction in OSAS. The main feature of OSAS in children is increased upper airway resistance during sleep. 80 percent of OSAS and respiratory sleep disorders in children are due to adenotonsillar hypertrophy<sup>2</sup>. The lymphoid tissue of the Waldeyer's ring rapidly develops between the ages of 3 and 6, when OSAS peaks.

Pediatric OSAS is not just a common simple respiratory problem. It is now noticed that it is a major problem that affects other systems and may result in morbidity. Adenotonsillar hypertrophy lead to the partial or complete obstruction of the upper airway and is an independent risk factor of sleep-related disorder breathing ranges from simple snoring to OSAS. Obesity is another risk factor, such as pediatric adenotonsillar hypertrophy, for the OSAS progression in the pediatric population.

Obesity is another risk factor of similar significance to in pediatric population. Intermittent airway obstruction by adenotonsillar hypertrophy causes hypoxia and decreases oxygen saturation. Recurrent hypoxia and reoxygenation episodes can produce oxidative stress, inflammation, vascular endothelium injury and poor response to vasodilator agents such as nitric oxide<sup>2,3</sup>.

Many studies have reported that OSAS causes decreases in neurocognitive, behavioral, and quality of life scores<sup>18</sup>. It is shown that OSAS can cause depression, poor quality of life, attention deficit hyperactivity disorder in children. Recent studies showed that OSAS may be related to several cardiovascular risk factors such as hypertension, dyslipidemia insulin resistance, and impaired glucose tolerance<sup>19-21</sup>. Pediatric OSAS lead to metabolic changes, sleep disruption, growth retardation, pulmonary hypertension, and cor pulmonale in children<sup>2</sup>. Moreover, children with OSAS are more likely than OSAS adults to have hypertension and metabolic syndrome<sup>1</sup>. In addition, normotensive glaucoma, primary open-angle glaucoma, retinal nerve fiber layer (RNFL) thinning, and visual field defects have been reported more frequently in OSAS<sup>22-24</sup>. Karakucuk et al.<sup>25</sup> showed a positive correlation between IOP levels and the severity of OSAS. Moghimi et al.<sup>26</sup> reported that OSAS patients had worse visual field indices and lower nerve fiber layer parameters than controls.

For proper retinal function, the retina should be supported with a choroid layer with normal function and structure<sup>6,12,13</sup>. The choroid mainly supports the outer layers of the retina, which contains photoreceptors. Changes in the thickness of the choroid layer and blood flow can cause photoreceptor death or dysfunction. Various ocular diseases such as retinitis pigmentosa, central serous chorioretinopathy, diabetic retinopathy, and glaucoma cause changes in choroidal thickness<sup>27</sup>. Based on this, many studies investigating choroid thickness in OSAS patients have been conducted. Kucuk et al.<sup>28</sup> found that OSAS patients' IOP, RNFL, subfoveal, and parafoveal choroid thicknesses were not significantly different from the control group. Bayhan et al.<sup>6</sup> showed that choroidal thickness decreased only in the nasal region in severe OSAS patients. They also determined

that there were no significant changes in mild and moderate OSAS patients in all choroidal regions. On the contrary, Ozge et al.<sup>29</sup> reported that the thickness of the choroid increased in the nasal region only in OSAS patients. He et al.<sup>30</sup> showed that subfoveal choroidal thickness was significantly lower in OSAS than in the control group. They also observed that the reduction in choroidal thickness was more pronounced in severe OSAS patients.

There are conflicting findings of choroidal thickness in adult OSAS patients. However, there are not enough studies on choroid thickness in children with OSAS. A better understanding of the normal thickness characteristics of the choroid in childhood will assist in the diagnosis of choroidal abnormalities associated with eye disease, as well as prevent the development of refractive errors and choroid-associated abnormal growth of the eye<sup>27</sup>. OCT is a non-invasive tool used to visualize the posterior regions of the ocular fundus and generally to evaluate retinal diseases. However, the traditional SD-OCT device is not sufficient for imaging the choroid due to reasons such as wavelength-related light scattering and loss of signal in the image path. EDI-OCT is used in the evaluation of disease activity and treatment effectiveness in choroidal diseases as it allows detailed visualization of the choroid<sup>11</sup>. In this study, the choroid was evaluated noninvasively in three regions (subfoveal, nasal, and temporal) using EDI-OCT. There were no significant differences in the AL, IOP, SF, TCT, SFCT, and NCT parameters in the OSAS patients when compared with the controls. Cakabay et al.<sup>3</sup> reported that severe adenoid hypertrophy did not make a significant difference in choroid thickness, SF, IOP, and AL compared to control. Bayraktar et al.<sup>31</sup> showed significantly thinner choroidal thicknesses 1.5 mm and 3.0 mm from nasal to the fovea in OSAS patients when compared with the controls. Yenigun et al.<sup>2</sup> determined that SFCT, TCT, and NCT were decreased in OSAS patients. These results reveal that the contradictory results in choroidal thickness in adult OSAS patients are also observed in pediatric patients.

In this study, we aimed to investigate changes in choroidal thickness in children with obstructive

symptoms due to severe adenotonsillar hypertrophy. Polysomnography (PSG) is the gold standard method to assess the severity of obstruction. Due to the difficulty of application, the use of PSG in clinical practice in children is limited. For this reason, we evaluated the children according to physical findings, parental reports of nocturnal symptoms and nocturnal pulse oximetry.

In conclusion, our findings revealed that adenotonsillar hypertrophy did not cause a change in choroid thickness. The duration of obstructive symptoms in children is less than in adults. Therefore, we think that intact choroidal blood flow and normal intraocular pressure protect the choroid in children with obstructive symptoms.

**Conflicts of Interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.


**REFERENCES**

1. Ehsan Z, Ishman SL. Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49(6):1449-1464.
2. Yenigun A, Elbay A, Hafiz AM, Ozturan O. Choroidal thickness evaluation in pediatric patients with adenotonsillar hypertrophy. *J Laryngol Otol.* 2017;131(9):768-772.
3. Cakabay T, Bezgin SÜ, Bayramoglu SE, Sayin N, Kocuyigit M. Evaluation of choroidal thickness in children with adenoid hypertrophy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(2):439-442.
4. Darrow DH, Siemens C. Indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Laryngoscope* 2002;112(8): 6-10.
5. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):144-168.
6. Bayhan HA, Bayhan SA, İntepe YS, Muhafız E, Gürdal C. Evaluation of the macular choroidal thickness using spectral optical coherence tomography in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(2):139-144.
7. Karaca EE, Ekici F, Yalçın NG, Çiftçi TU, Özdek S. Macular choroidal thickness measurements in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2015;19(1):335-341.
8. Phadikar P, Saxena S, Ruia S, Lai TY, Meyer CH, Elliott D. The potential of spectral-domain optical coherence tomography imaging-based retinal biomarkers. *Int J Retina Vitreous* 2017;3:1.
9. Fujiwara A, Shiragami C, Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga F. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(3):230-235.
10. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):496-500.
11. Sahin M, Sahin A, Kiliç F, Gürsel ÖZ, Karaalp U, Yüksel H. Evaluation Of The Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer And Subfoveal Choroidal Thickness In Naive Patients With Diabetes Mellitus With Spectralis OCT. *Dicle Med J.* 2016;43(3):435-440.
12. Tonini M, Khayi H, Pepin JL, et al. Choroidal blood-flow responses to hyperoxia and hypercapnia in men with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33(6):811-818.
13. Xin C, Wang J, Zhang W, Wang L, Peng X. Retinal and choroidal thickness evaluation by SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS). *Eye* 2014;28(4):415-421.
14. Cassano P, Gelardi M, Cassano M, Fiorella ML, Fiorella R. Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiber endoscopic findings: a novel approach to therapeutic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(12):1303-1309.
15. Brodsky L. Tonsillitis, tonsillectomy, and adenoidectomy. Bailey BJ, ed. *Head and neck surgery&Otolaryngology.* Philadelphia:Lippincott; 1993:833-847.
16. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev* 2016;27:96-105.
17. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-1235.
18. İkizoglu NB, Ersu R. Clinical Presentation and Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children Review. *Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2017;10:23-29
19. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study JAMA* 2000;283(14):1829-1836.
20. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):670-676.
21. Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122(3):829-839.
22. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):461-465.
23. Liu S, Lin Y, Liu X. Meta-Analysis of Association of Obstructive Sleep Apnea With Glaucoma. *J Glaucoma* 2016;25(1):1-7.
24. Zhao XJ, Yang CC, Zhang JC, Zheng H, Liu PP, Li Q. Obstructive Sleep Apnea and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness: A Meta-analysis. *J Glaucoma* 2016;25(4):413-418.
25. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, et al. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(1):129-134.
26. Moghimi S, Ahmadrabi A, Sotoodeh H, et al. Retinal nerve fiber thickness is reduced in sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2013;14(1):53-57.
27. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal thickness in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3586-3593.
28. Kucuk B, Sırakaya E, Delibas S. Posterior segment assessment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2019;23(3):997-1005.
29. Ozge G, Dogan D, Koşlu MT, et al. Retina nerve fiber layer and choroidal thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome. *Postgrad Med.* 2016;128(3):317-322.
30. He M, Han X, Wu H, Huang W . Choroidal thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2016;20(1):369-378.
31. Bayraktar C, Şimşek A. Evaluation of choroidal thickness measurements in pediatric obstructive sleep apnea syndrome patients. *Turk J Pediatr.* 2017;59(1):62-67.

---

## A review of Pharmacological Agents Used to Treat COVID-19 During the Pandemic

### Covid 19 Pandemisi Sırasında Kullanılan Farmakolojik Ajanların Gözden Geçirilmesi

Fikriye Yasemin ÖZATİK<sup>1</sup> 

---

#### ÖZ

2019 Aralık ayından itibaren Çin’de bir dizi pnömöni vakası bildirildi. Dünya Sağlık örgütü yapılan bir dizi araştırmadan sonra 11 Şubat 2020 de 2019- nCoV’un neden olduğu bu hastalığı koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak adlandırdı. COVID-19 küresel bir salgındır. Bu derlemede COVID-19 pandemisinde kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

COVID-19 pandemisinde kullanılan ilaçlar ile ilgili kanıtlar henüz kesin değildir. Bu ilaçlar ile ilgili daha çok çalışmaya ve daha çok bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; ilaç; farmakodinamik; farmakokinetik

#### ABSTRACT

A number of pneumonia cases have been reported in China since December 2019. After a series of researches, the World Health Organization named this disease caused by 2019-nCoV on 11 February 2020 as coronavirus disease (COVID-19). COVID-19 is a global pandemic. The aim of this review was to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs used in COVID-19 pandemic

Evidence for efficacy of the drugs used in the COVID-19 pandemic is not yet clear. Further studies and information are needed on these drugs.

**Key Words:** COVID-19; drug, pharmacodynamics; pharmacokinetics

---

Received: 05.10.2020; Accepted:03.01.2021

<sup>1</sup> Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kutahya, Turkey.  
Corresponding Author: Assoc. Prof. Dr. Fikriye Yasemin ÖZATİK, Kutahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Kutahya, Turkey, e-mail: fyozatik@hotmail.com

**How to cite:** Özatik FY. A review of Pharmacological Agents Used to Treat COVID-19 During the Pandemic. Ahi Evran Med J. 2021;5(1):61-72.



## INTRODUCTION

In December 2019, a group of patients were identified to have pneumonia with unknown cause in Wuhan city, State of Hubei in China. Interestingly, all the patients had visited the Huanan Seafood Wholesale Market and shopped there. In December, Chinese Disease Control and Prevention Center and Wuhan city health authorities reported a novel pneumonia epidemic. The Chinese Disease Control and Prevention Center researched samples taken from the respiratory tracts of patients and identified a novel coronavirus. This coronavirus was later named as "Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2". The World Health Organization (WHO) named this virus as coronavirus disease-2019 (COVID-19) as it emerged in 2019. Later, this virus spread throughout China and was identified in 114 countries in the next three months and caused more than 4000 deaths.<sup>1</sup> It still continues to spread. Currently, the mortality rate is rapidly rising worldwide. COVID-19 caused great fear all over the world. Almost every country in the world has begun taking emergency measures.<sup>2</sup> COVID-19 is a highly contagious disease with a rather poor prognosis and can lead to many deaths.

There are some medications used in the treatment of COVID-19. However, the COVID-19 pandemic is spreading rapidly and clinical trials of drugs that affect this virus and its symptoms are still ongoing. It is crucial for clinical research to recognize the pharmacokinetic and pharmacodynamics of drugs frequently used in the COVID-19 pandemic. This review aims to assess the COVID-19 treatment choices in terms of pharmacodynamics and pharmacokinetics.

## MATERIALS and METHOD

Articles written only in English related to COVID-19 treatment protocols up to 1 June 2020 were screened and investigated on PubMed. Our key words were COVID-19, coronavirus, chloroquine, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir, lopinavir, ritonavir, oseltamivir, nitazoxanide, nelfinavir, tocilizumab, plasma, immunoglobulins, corticosteroids, and azithromycin. Below the pharmacological activity and published clinical and preclinical experiences related to some medications researched for COVID-19 are reviewed.

## RESULTS

### Some Medications Used For Coronavirus

#### Chloroquine-Hydroxychloroquine

Chloroquine and hydroxychloroquine are used as antimalarial medication in addition to being used against a range of RNA viruses including Zika virus, Chikungunya virus, SARS-CoV and MERS. They are aminoquinoline class medications with proven efficacy against these viruses.<sup>3</sup> The most accepted mechanism for chloroquine is inhibition of  $\beta$  hematin formation in the digestive vacuoles of the malaria parasite. Additionally, the effect mechanisms of chloroquine are still debated. It is thought that effects are due to changing the digestive food vacuole pH and inhibition of lactate dehydrogenase.<sup>4</sup> The in vitro effects of chloroquine were identified at the end of the 1960s.<sup>5</sup> The growth of many different viruses in cell cultures is inhibited by both chloroquine and hydroxychloroquine. These include the SARS coronavirus.<sup>6</sup> Studies with experimental animals have offered a variety of evidence about the human coronavirus OC43<sup>6</sup>, enterovirus EV-A71<sup>7</sup>, Zika virus<sup>8</sup> and influenza A H5N71.<sup>9</sup> However, a

randomized, double-blind placebo-controlled clinical study by Paton et al.<sup>10</sup> provided evidence that chloroquine did not affect influenza virus infection. An in vitro study of the Chikungunya virus reported a promising antiviral activity.<sup>11</sup> However, in vivo studies showed that chloroquine increased alpha virus replication due to immune modulation and anti-inflammatory properties.<sup>12</sup> In addition to all of this, these two medications are used for treatment of autoimmune situations like systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.<sup>13</sup> Hydroxychloroquine and chloroquine accumulate in lysosomes of phagocytic cells and auto phagosomes and change local pH concentrations and may inhibit important cellular functions and molecular pathways affecting immune activation (MHC class II expression inhibition, antigen presentation, reduction of CD 154 by T cells, inhibition of production of a variety of proinflammatory cytokines like IL-2, IFN $\alpha$ , and TNF protecting against cytokine-mediated cartilage absorption, effect on toll-like receptor 7 (TLR7) and TLR9 signal pathways, interaction with cAMP and cGMP activity).<sup>14</sup> Chloroquine analogs are weak diprotic bases. They may infiltrate organelles like endosomes and lysosomes. This situation prevents endosome leak and viral fusion with the cell. This mechanism leads to consideration that these medications may be effective for treatment of COVID-19. Additionally, research has revealed that these medications intervene in SARS-CoV-2 receptor binding and glycosylation of ACE-2 receptors preventing subsequent infection. In vitro studies in recent times reported that chloroquine and hydroxychloroquine at MOI: 0.01 ratio had effective dose interval of 2.71  $\mu$ M and 4.51  $\mu$ M at 50% effective concentration for VERO-E6 cells in SARS-CoV-2 infection. At all MOI (0.01,

0.02, 0.2 and 0.8), the EC50 for chloroquine is lower than for hydroxychloroquine.<sup>15</sup> A study identified that hydroxychloroquine is more effective for SARS-CoV-2 infection compared to chloroquine. In this study, hydroxychloroquine sulfate was given twice on the first day at 400 mg dose and then twice at 200 mg dose for the following 4 days.<sup>16</sup> In a double-blind, randomized phase IIb study in Brazil, high-dose chloroquine (600 mg twice per day for 10 days for 41 patient) and low-dose chloroquine (twice per day on the first day and once per day for the following 4 days in 40 patient) were administered in 81 patients carrying SARS-CoV-2 virus and admitted to hospital with severe acute respiratory distress syndrome. In these patients, the mortality rate was lower in the group given high-dose chloroquine compared to the low-dose group. The researchers have concluded that when oseltamivir and azithromycin are administered simultaneously, administration of high-dose chloroquine to COVID-19 patients is not recommended as it is not safe. In fact, age is an important factor.<sup>17</sup>

Chloroquine is a medication which is administered in oral form. For COVID-19 treatment, the recommended dose is 500 mg tablet form given twice per day for 10 days.<sup>18</sup> Bioavailability is close to complete with oral intake. Chloroquine is metabolized to the active metabolite of diacetyl chloroquine. This is mediated by CYP2C8 and CYP3A4. Chloroquine is the major substrate of CYP2D6. This enzyme comprises nearly 30% of inactivation.<sup>19</sup> Chloroquine is eliminated in urine. Creatine clearance above 10 mL/min does not require dose adjustment. The side effects of chloroquine and hydroxychloroquine are usually mild and temporary. The most commonly observed side effects are those linked to gastrointestinal

intolerance. These include nausea, vomiting, abdominal cramps, and metallic taste in the mouth. Retinopathy may be observed with high-dose for a long period. Both chloroquine and hydroxychloroquine have minimal risk in pregnancy. These agents are accepted as safe. However, the limit between therapeutic and toxic doses is narrow and chloroquine intoxication may cause life-threatening cardiovascular disorders. Though rare, people with heart disease and lengthened QTc should avoid use due to torsades de pointes.<sup>20</sup> To minimize cardiac adverse effects, administration should be avoided with medications that lengthen QTc and CYP2D6 inhibitors. As a result, there should be definite rules for the use of these medications, and self-treatment is not recommended.<sup>21</sup> This is important especially in elderly patients with heart disease receiving cardiotoxic medications. Phase IV studies reported hypoglycemia advancing to loss of consciousness when these medications were administered after antidiabetic medications in patients with diabetes. As a result, an important element is routine monitoring of patients receiving chloroquine treatment with blood sugar and electrocardiogram tests due to QTc interval and hypoglycemia. Due to reduced chelation potential and bioavailability, chloroquine administration should be avoided within 4 hours of antacid administration. There is an interaction between proton pump inhibitors (PPI) and chloroquine analogs. PPI may block H<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> ATPase in lysosomes and elevate pH and reduce medication accumulation which may weaken immunomodulatory effects. However, the in vivo effects of this interaction are unknown.<sup>22</sup> These medications need to be better researched with clinical studies of COVID-19 cases.

## **Remdesivir**

Remdesivir (GS-5734) is a nucleotide analog preliminary medication metabolized in the cell to an adenosine triphosphate analog inhibiting viral RNA polymerases. Remdesivir has a broad-spectrum effect against members of many virus families including filoviruses and coronaviruses. In vivo and in vitro studies have shown prophylactic and therapeutic efficacy.<sup>23</sup> In the deadly murine model of MERS, remdesivir was proven to be superior to combined interferon beta and lopinavir-ritonavir regime.<sup>24</sup> Remdesivir is a strong inhibitor of SARS-CoV-2 replication in the epithelial cells of the human nose and bronchial airway. A study by Jonathan et al. administered remdesivir treatment of 200 mg intravenous on the 1<sup>st</sup> day and then 100 mg for 9 days for patients admitted with COVID-19 diagnosis with disease due to SARS-CoV-2 infection. They identified 68% improvement. However, the researchers stated there was a need for randomized placebo-controlled studies to measure the efficacy of the medication.<sup>25</sup> The potential mechanisms for remdesivir in COVID-19 are still uncertain. A variety of theories have been proposed in order to interpret the effect of remdesivir. The first of these is that though remdesivir does not disrupt exoribonuclease activity, it may affect nsp 12 polymerase.<sup>26</sup> Additionally, remdesivir may effectively produce active nucleoside triphosphate (NTP) acting pharmacologically as an RNA chain terminator and alternative substrate. NTP active triphosphates are included in viral RNA inhibiting coronaviruses. There is a high genetic barrier for coronavirus to be able to develop resistance against remdesivir.<sup>27,28</sup> This situation leads to the consideration that remdesivir may preserve its efficacy for coronavirus treatment without resistance.

Experimental studies have observed that therapeutic remdesivir (administered 2 hours after infection) inhibited SARS-CoV-2 replication but did not show prophylactic effect in timed tests using Vero-6 cells.<sup>29</sup> Clinical studies in the USA reported that a patient exposed to COVID-19 infection improved after remdesivir administration.<sup>30</sup> Another clinical research identified 68% improvement in 53 patients with severe COVID-19.<sup>31</sup> The evidence presented in experimental studies and clinical research lead to the conclusion that remdesivir may be effective for COVID-19 treatment. However, there are insufficient randomized, controlled studies to assess the efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 cases. As a result, there is a need for more randomized and controlled studies to be performed. Hence, it appears that the benefit-harm ratio of remdesivir in COVID-19 treatment has still not been fully explained. Remdesivir was proven to inhibit coronavirus in in vivo and in vitro studies. It was identified to improve reduced respiratory functions due to coronavirus effects both prophylactically and therapeutically. However, it would be wrong to say anything definite in COVID-19 cases because there is an insufficient amount of evidence.

### Favipiravir

Favipiravir (T-705; 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide) is a new antiviral compound selectively and strongly inhibiting RNA polymerase linked to RNA in influenza and many other RNA viruses. Favipiravir is phosphorybosylated to the active form of favipiravir-ribofuranocyl-5' triphosphate (RTP) by cellular enzymes. The antiviral effect occurs when viral RNA polymerase mistakenly identifies favipiravir-RTP as purine nucleotide and weakens with the addition of pu-

rine nucleic acids. It was shown to inhibit all influenza A, B, and C serotypes and strains. Additionally, both in vivo and in vitro models have shown an effect against a range of arene, bunya and flavivirus. Strong in vitro activity was shown against alphavirus, paramicrovirus and norovirus families.<sup>32</sup>

A study with healthy Japanese volunteers related to the pharmacokinetics of favipiravir showed that maximum plasma concentrations were reached 2 hours after oral administration and then reduced with a short half-life of 2-2.5 hours. Favipiravir had a 54% binding rate to plasma proteins. The binding percentages for favipiravir to human serum albumin and  $\alpha$  1-acid glycoprotein are 65% and 6.5%, respectively. The main medication metabolism occurs in the liver mediated by aldehyde oxidase and partly by xanthine oxidase. The inactive oxidative metabolite of T-705-M1 is excreted by the kidneys.<sup>33</sup>

Dose selection is critical for antiviral purposes. The IC<sub>50</sub> of favipiravir displays variations from nanomolar to micromolar concentrations in viral studies. Clinical research in Japan stated the permitted favipiravir regime for influenza was 3200 mg oral loading dose on the 1<sup>st</sup> day (1600 mg every 12 hours) and then 600 mg on the 2<sup>nd</sup> and 5<sup>th</sup> days<sup>34</sup>. A higher dose regime (1800 mg twice on 1<sup>st</sup> day, then 800 mg twice per day) is accepted in phase III. This regime has proven efficacy and safety for influenza. Adverse reactions include mild and moderate severity diarrhea, asymptomatic increase in blood uric acid and transaminases, and reduction in neutrophil count.<sup>35</sup> A study in China used favipiravir for COVID-19 treatment and showed 3200 mg on the 1<sup>st</sup> day (1600 mg twice per day) as loading dose, then 1200 mg maintenance dose on

the 2<sup>nd</sup> and 14<sup>th</sup> days (600 mg twice per day) was effective.<sup>36</sup>

When investigated from a pharmacokinetic aspect, in vitro studies of favipiravir showed it was potent on selective estrogen receptor blockers, H2 receptor antagonists, cimetidine calcium channel blockers, the antiarrhythmic medication of propafenone and tricyclic antidepressant amitriptyline AO receptors.<sup>37</sup> Though there is no clinical information based on AO inhibition, obvious DDI was reported between cimetidine and zaleplon.<sup>38</sup> Interactions between these medications and favipiravir should be carefully monitored.<sup>33</sup>

The use of favipiravir may be mentioned for COVID-19. However, there is still a need for more clinical research in order to interpret the definite efficacy of favipiravir. Potential interactions linked to AO inhibition should not be ignored.

#### **Lopinavir-Ritonavir**

Lopinavir-ritonavir were previously known as protease inhibitors intervening in the replication and synthesis of the HIV causing the production of non-infectious virus particles. As a result of the molecular model assessment, lopinavir and ritonavir were reported to be able to bind to the endopeptidase C30 in the SARS-CoV-2 protease. This situation led to the consideration that lopinavir and ritonavir may show antiviral effects by inhibiting SARS-CoV-2 protein synthesis. Additionally, there is evidence that the use of lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) alone or in combination with other antiviral medications improves severe ARDS developing linked to SARS and MERS.<sup>39,40</sup> It was considered that LPV/RTV may be effective in treatment of COVID-19 infection considering the similar-

ity of SARS-CoV-2 to this virus.<sup>41</sup> Lopinavir is a sensitive substrate for cytochrome P540 3A4 (CYP3A4) and p-glycoprotein and binds to protein in plasma at high rates (98-99%). Absorption occurs at stomach pH linked to intestinal CYP3A4 expression and P-glycoprotein activity. Hepatic and intestinal CYP3A4 expression contributes to systemic clearance of lopinavir. Ritonavir binds to protein at high rates. It is a substrate of CYP3A4 and to a lesser extent CYP2D6 and P-glycoprotein.<sup>42</sup> Clinical drug-drug interaction studies have shown that LPV/RTV inhibits CYP3A4 and CYP2D6, and induces CYP2C9, CYP2C19 and CYP1A2.<sup>43</sup> LPV/RTV has shown potential to both inhibit and induce UDP glucuronyl transferase. When administered together, LPV/RTV was shown to have drug interactions mediated by drug-metabolizing enzymes, in addition to drug-carrier mediated interactions. As an example, when LPV/RTV are administered together, plasma rosvastatin and pravastatin concentrations contain solute carrier organic anion transporter 1B1 (SLCO1B1) and ATP-binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2)/ Breast cancer resistance protein (BCRP) carriers.<sup>44,45</sup> As a result, it is necessary to be careful of drug-drug interactions when using LPV/RTV for SARS-CoV-2 infections.

#### **Nitazoxanide**

Nitazoxanide and the active metabolite tizoxanide were shown to have strong in vitro activity against SARS-CoV-2 and MERS-CoV in Vero E6 cells. Nitazoxanide increases cytoplasmic RNA perception and type I IFN pathways regulating natural antiviral mechanisms. Due to broad-spectrum antiviral activity, it was trialed in randomized controlled clinical studies for treatment of influenza and other acute respiratory tracts. However, results

have still not gained certainty in terms of clinical use.<sup>13</sup> Nitazoxanide is suitable for intake with food. In plasma, nitazoxanide binds to proteins at 99% rates. Nitazoxanide was not studied in patients with renal and liver failure. As a result, no recommendations are known about dose setting. There is no data available for geriatric and pediatric groups. Adverse effects of abdominal pain, nausea and headache are most common. Apart from this, patients may have color changes in eyes and urine, diarrhea, dizziness, skin rash, and gastroesophageal reflux.<sup>46,19</sup> Nitazoxanide is not metabolized by CYP540 enzymes. As a result, interaction with other drugs does not occur by this route. As nitazoxanide binds to proteins at high rates, interaction with other drugs may be in the form of competition for binding sites with other drugs binding to proteins at high rates.<sup>19</sup>

### **Nelfinavir**

Nelfinavir mesylate was developed as an anti-human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitor. Apart from this, cell culture studies have reported nelfinavir inhibits SARS replication and cytopathic effects. In addition to strong activity against HIV protease, it was observed to have multiple effects on cellular processes including apoptosis and necrosis and inducing cell-protective mechanisms.<sup>47</sup> During the SARS epidemic emerging in 2002, nelfinavir was identified as a potential agent with activity against SARS-CoV infection. Effects against SARS-CoV-2 and SARS-CoV were not researched in humans. The recommended dose for HIV treatment is 750 mg 3 times per day by the oral route or 1250 mg twice per day.<sup>19</sup> Nelfinavir is metabolized by CYP3A4 and CYP2A19. As a result, it may interact with

drugs metabolized by these enzymes. Nelfinavir may cause gastrointestinal intolerance.<sup>48</sup>

### **Oseltamivir**

Neuraminidase inhibitors are expected to reduce influenza complications in people at high risk in terms of influenza complications. Additionally, one of the most unsettling aspects of oseltamivir use is severe sudden death, and oseltamivir is reported to have severe neuropsychiatric adverse reactions including neuropsychiatric behavior causing accidental death. Since 2007 in Japan, it is contraindicated in children from 10-19 years due to risk of abnormal behavior.<sup>49</sup> Studies about oseltamivir for COVID-19 treatment continue. However, a study in Wuhan city reported that no positive outcomes were observed after antiviral treatment administered with oseltamivir.<sup>50</sup> Oseltamivir, favipiravir and chloroquine are used in a variety of combinations. Some clinical research has added oseltamivir. However, a review by Sander et al. reported that oseltamivir has no benefit for COVID-19 treatment after influenza is excluded.<sup>51</sup>

### **Tocilizumab**

Tocilizumab is an FDA-approved monoclonal antibody for chimeric antigen receptor T cell-derived cytokine release syndrome, giant cell arteritis, rheumatoid arthritis, and polyarticular and juvenile idiopathic arthritis.<sup>19</sup> Data show that lung damage develops linked to inflammatory cytokine fluctuations in COVID-19 patients and, as a result, a cytokine storm forms. As a result of viral replication, hyperinflammation and further lung damage, the immune system is activated to release a variety of signal proteins like IL. IL-6 is an important inflammatory protein on this pathway. Tocilizumab binding to IL-6 recep-

tors blunts the cell signal and effectively downregulates the excessive immune response. In patients infected with SARS virus, cytokine release syndrome (CRS) was identified as a result of the release of proinflammatory markers containing IL-6 and TNF  $\alpha$ . In MERS patients, IL-6, IL-8 and IL 1  $\beta$  elevations were discovered.<sup>52</sup> In severe COVID-19 patients in Wuhan city, high cytokine levels were recorded including IL-6 and granulocyte stimulating factors.<sup>53</sup> Data recorded in Wuhan stated that in severe COVID-19 patients, tocilizumab added to lopinavir, methylprednisolone, and oxygen treatment caused rapid falls in fever, 75% rate of improvement in oxygenation and 95% of patients were discharged from hospital.<sup>54</sup>

For many indications, the dose of tocilizumab is 800 mg/kg. The dose for use in COVID-19 treatment still remains uncertain. Additionally, a study used a dose of 400 mg/kg.<sup>54</sup>

Tocilizumab should be carefully assessed in terms of adverse effects. Patients should be assessed for active or latent tuberculosis before administering tocilizumab. After tocilizumab use, gastrointestinal perforation was reported in patients with diverticulitis history or receiving high-dose corticosteroids.<sup>19</sup>

There may be drug-drug interactions with tocilizumab linked to increased CYP540 activity. In vivo studies reported that tocilizumab may enter interaction with simvastatin linked to increased CYP3A4 activity. Similarly, it may enter interaction with omeprazole linked to CYP19 activity.<sup>19</sup>

### **Plasma Treatment**

The treatment method based on human plasma from people who have healthily recovered from coronavirus

disease involves the transfer of passive immunity with the aim of restoring the immune system, suppressing viremia, and neutralizing the virus in the critical disease period. Retrospective research with 40 participants administered human plasma from recovered patients after failure of treatment with 3-day methylprednisolone and ribavirin. Of these patients, 74% were discharged in 22 days.<sup>19, 55</sup> The same study discharged only 19% of patients receiving high-dose corticosteroids. For the use of recovered human plasma to be effective, it is necessary to administer this treatment in the early periods of the disease. In fact, it was reported that SARS and viremia reached a peak in the first week. Recovered human plasma treatment is still in the experimental stage. However, it may positively affect treatment progression. However, clinical research related to this continues. Patients who volunteer to participate in these types of clinical research will help to determine the efficacy of this form of treatment.

### **Corticosteroids**

The purpose of corticosteroid use in COVID-19 patients is to reduce the inflammatory response causing acute lung damage and acute respiratory distress syndrome. This benefit may severely suppress delayed viral clearance and increase secondary infection risk. Observational studies in SARS and MERS patients did not offer any findings related to improved survival.<sup>51</sup> However, it may be associated with delayed viral clearance in respiratory tract and blood and high rates of complications like hyperglycemia, avascular necrosis and psychosis.<sup>56</sup> Additionally, a meta-analysis of 10 observational studies including 6548 patients showed that corticosteroids increased mortality risk and had 2 times higher secondary infection risk.<sup>57</sup> Another retrospective study found no benefit from 300

mg hydrocortisone per day in critical MERS patients for 90-day mortality; however, they found viral clearance was delayed in these patients.<sup>56</sup> A study in recent times administered corticosteroids to 11 of 31 COVID-19 patients. Regression analysis found no correlation between corticosteroid intake with virus clearance duration and hospital stay. However, an interesting finding is that 2 patients with hepatitis B infection had slower virus clearance duration in this study.<sup>58</sup> In this situation, corticosteroids may be considered if required for alternative indications like only septic shock or bronchoconstriction. They should be avoided in routine use.

### **Azithromycin**

Azithromycin was shown to be an active agent in vitro against the Ebola virus. Apart from this, azithromycin has good potential to prevent severe respiratory tract infections in preschool children.<sup>59</sup> It is administered to patients affected by viral infections. According to a study, 500 mg on the 1<sup>st</sup> day and 250 mg azithromycin on days 2-5 significantly strengthened the efficacy of hydroxychloroquine.<sup>60</sup> However, a study by Borba et al.<sup>17</sup> administered high dose and low dose chloroquine to 81 adult patients. They observed the death rate with high-dose chloroquine was reduced by 50%. However, the researchers did not recommend high-dose chloroquine administered simultaneously to oseltamivir and azithromycin especially due to safety dangers. There are no other clinical studies related to the use of azithromycin for COVID-19. The reason for the very few studies showing viral efficacy of azithromycin is that it is a classic antibiotic and has unknown effects on SARS-CoV-2 infection.

### **Vaccinations**

The whole world is united in facing the COVID-19 pandemic. In this war, health workers and researchers around the world are struggling against the SARS-CoV-2 threat. Researchers are performing record levels of studies to find a vaccine against this virus.

Approaches to vaccine development include classic inactivated and weakened vaccines, protein subunit and virus-like particle vaccines, viral vector-based vaccines, and DNA- and RNA-based vaccines. Each approach has its own specific advantages and disadvantages. However, all approaches should be developed at the same time in order to find an effective vaccine.<sup>61,62</sup>

Among structured proteins on the virus, the spike protein is the most promising for vaccine development. This vaccine development is common for all coronaviruses and ensures the formation of an immune response by exposing an individual's immune system and recalling this response for protection in the future. Additionally, this vaccination should prevent entry of the virus into susceptible cells and prevent infection.<sup>63</sup>

As of December 11, 2020, fifty-eight vaccine candidates are currently conducting the clinical trial phase. Forty of these are at Phase I-II and 18 of them are at Phase III-IV.<sup>64</sup> No vaccine candidates have yet completed Phase III. Prominent of these vaccines include Pfizer-BioNTech (MRna), Moderna (MRna), CanSino (Adenovirüs), Gamaleya (Adenovirüs), Johnson&Johnson (Adenovirüs), Oxford-AstraZeneca (Adenovirüs), Novovax (Protein), Vektör Enstitüsü (Protein), Sinopharm-Pekin (Inaktive), Sinopharm-Wuhan



(Inaktive), Sinovac (Inaktive).<sup>65</sup> It is to be hoped that all studies will achieve success in the shortest time.

## CONCLUSION

The COVID-19 pandemic is a very large global pandemic. The world was unprepared for this pandemic which required acceleration of pharmaceutical industry studies and research to develop new treatments targeting SARS-CoV-2 infection. This process may be beneficial for COVID-19 patients and scientists working in all areas of medical science continue to attempt a variety of treatments in the name of struggling with this virus. Though this review may be encouraging in terms of treatment with some agents, the side effects linked to the use of medications beneficial for treatment may be severe and evidence is still not definite. The evidence related to COVID-19 treatment is changing nearly every day. However, there is a need for more information about medications used or that can be used for COVID-19 treatment. Knowing the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of medications will lead to smarter structuring of treatment. The treatment process should be individualized according to the patient and disease progression.

At the moment, there is no vaccine and/or treatment strategies available for full treatment or protection from SARS-CoV-2. Additionally, it does not appear possible to finalize these within 3-12 months. As a result, public health strategies effective against this continuing pandemic are required. Among these strategies are early case identification and isolation, contact tracing of potential secondary cases, limitation of close contact, travel limitations, social isolation, hygiene and regular handwashing. If the required conditions are met, the virus reproduction

count will drop and transmission rate will reduce. These precautions are temporary to gain time while vaccine and medication development studies continue.

## REFERENCES

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(4):119-124.
2. Kim KH. COVID-19. *Int Neurolog J.* 2020;24(1):1-1.
3. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Infez Med.* 2020;28(2):198-201.
4. Aguiar ACC, Murce E, Cortopassi WA, et al. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2018;8(3):459-464.
5. Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Gen. Virol.* 1969;4(2):203-214.
6. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Verbeeck J, Van Ranst M, Maes P. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3416-3421.
7. Tan YW, Yam WK, Sun J, Chu JJI. An evaluation of chloroquine as a broad-acting antiviral against hand, foot and mouth disease. *Antivir Res.* 2018;149(2018):143-149.
8. Li C, Zhu X, Ji X, et al. Chloroquine, a FDA-approved drug, prevents Zika virus infection and its associated congenital microcephaly in mice. *EBioMedicine.* 2017;24:189-194.
9. Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013;23(2):300-302.
10. Paton NI, Lee L, Xu Y, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect. Dis* 2011;11(9):677-683.
11. Delogu I, de Lamballerie X. Chikungunya disease and chloroquine treatment. *J Med Virol.* 2011;83(6): 1058-1059.
12. Katz SJ, Russell AS. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(3):278-281.
13. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral Treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020;50:611-619.
14. Schreyenmeier T, Dörner E. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020;16:155-166.
15. Lu YL, Chen CC, Chang MY. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):534-536.
16. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732-739.
17. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857.
18. Jie Z, He H, Xi H, Zhi Z. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. 2020;43(3):185-188.

19. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020; 40(5):416-437.
20. Plaquenil Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf). Access Date: 28.02.2021
21. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res*. 2020;177:104762.
22. Aralen. Chloroquine Phosphate, USP. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/006002s0441bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/006002s0441bl.pdf). Access Date: 28.02.2021.
23. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(12):6771-6776.
24. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
25. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients With Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327-2336.
26. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *Asm Journals*. 2018;9(2):e00221-18.
27. Li Z, Wang X, Cao D, Sun R, Li C, Li G. Rapid Review for the Anti-Coronavirus Effect of Remdesivir. *Drug Discov Ther*. 2020;14(2):73-76.
28. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-385.
29. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271.
30. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929-936.
31. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid 19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327-2336.
32. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki G, Smee BF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a Novel Viral RNA Polymerase Inhibitor. *Antiviral Res*. 2013;100(2):446-454.
33. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):242-247.
34. Wang Y, Guohui F, Salam A, et al. Comparative effectiveness of combined favipiravir and oseltamivir therapy versus oseltamivir monotherapy in critically ill patients with influenza virus infection. *J Infect Dis*. 2020;323(11):1061-1069.
35. Madelain, V, Nguyen TH, Olivo A, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:907-923.
36. Cai, Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-1198.
37. Obach RS, Huynh P, Allen MC, Beedham C. Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(1):7-19.
38. Renwick AB, Ball SE, Tredger JM, et al. Inhibition of zaleplon metabolism by cimetidine in the human liver: in vitro studies with subcellular fractions and precision-cut liver slices. *Xenobiotica*. 2002;32(10):849-862.
39. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222.
40. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DSC, Yuen YK. Coronaviruses—drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-347.
41. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105951.
42. van der Laan LE, Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Tikiso T, Wiesner L. Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Lopinavir-Ritonavir Administered with First- and Second-Line Antituberculosis Drugs in HIV-Infected Children Treated for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2):e00420-17.
43. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions. *Ann Pharmacother* 2008;42(7):1048-1059.
44. Mary B. Wire, Heidi B. McLean, Pendry C, Theodore D, Park JW, Peng B. Assessment of the Pharmacokinetic Interaction between Eltrombopag and Lopinavir-Ritonavir in Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2846-2851.
45. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, Wolfe P, Flynn DM, Hoody DW. Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J. Acquir. Immune Syndr*. 2008;47(5):570-578.
46. Gamiño-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, et al. Efficacy and safety of nitazoxanide in addition to standard of care for the treatment of severe acute respiratory illness. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1903-1911.
47. Musarrat F, Chouljenko V, Dahal A, et al. The anti-HIV Drug Nelfinavir Mesylate (Viracept) Is a Potent Inhibitor of Cell Fusion Caused by the SARSCoV-2 Spike (S) Glycoprotein Warranting Further Evaluation as an Antiviral Against COVID-19 Infections. *J Med Virol*. 2020;92(10):2087-2095.
48. Viracept. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/021503s0061bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021503s0061bl.pdf). Access Date: 28.02.2021.
49. Hama R. The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir. *Infect Dis*. 2016;48(9):651-660.
50. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
51. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836.
52. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Calvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res*. 2008;133(1):13-19.
53. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
54. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970-10975.
55. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-678.
56. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767.
57. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99 doi:10.1186/s13054-019-2395-8.
58. Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid Treatment of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212(9):416-420.

59. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment Options for COVID-19: The Reality and Challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):436-443.
60. Gautret P, Lagier J, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949.
61. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses.* 2020;12(5):526.
62. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 2020;52(4):583-589.
63. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *NPJ Vaccines.* 2020;5(18):1-3.
64. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMI87j0sJWN7wIVRQWiAx1dYQJxEAAAYASAAEgJX7vD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMI87j0sJWN7wIVRQWiAx1dYQJxEAAAYASAAEgJX7vD_BwE). Access Date:19.02.2021
65. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [https://covid19.who.int/?gclid=EAIaIQobChMIyouL66uN7wIVSIXVCh1-YwuIEAAAYASAAEgImBfD\\_BwE](https://covid19.who.int/?gclid=EAIaIQobChMIyouL66uN7wIVSIXVCh1-YwuIEAAAYASAAEgImBfD_BwE). Access Date: 28.02.2021