



Medical Journal of  
**Süleyman Demirel University**

Süleyman Demirel Üniversitesi  
**Tıp Fakültesi Dergisi**

# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine  
SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.

Bu dergi DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin, tarafından indekslenmektedir.  
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin.

## Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına  
On Behalf of Suleyman Demirel University  
Prof.Dr. Alim KOŞAR  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı  
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

## Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

## Yardımcı Editör / Associate Editor

Prof. Dr. Rasih YAZKAN  
Prof. Dr. Tolga ATAY  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU

## Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU  
Prof. Dr. Mekin SEZİK  
Prof. Dr. Taylan OKSAY  
Prof. Dr. Rasih YAZKAN  
Prof. Dr. Tolga ATAY  
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ  
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ  
Doç. Dr. Levent DUMAN  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ  
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ  
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN  
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN

## Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

## Sekreteryası / Editorial Office

Dilek TOLA OLGUN

## Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

## Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA  
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165  
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - http://dergipark.gov.tr/sdutdf





## Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Türkiye)  
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Türkiye)  
Dr. Arjan Kortholt (Hollanda)  
Prof. Dr. Dariusz Patkowski (Polonya)  
Dr. Edin Kabil (Bosna Hersek)  
Prof. Dr. Emin Ergen (Türkiye)  
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN (Türkiye)  
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Türkiye)  
Prof. Dr. Figen Sevgican Pedersen (Norveç)  
Prof. Dr. Füsun Özer (Amerika Birleşik Devletleri)  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Türkiye)  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Türkiye)  
Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Türkiye)  
Doç. Dr. Işıl Aras (Amerika Birleşik Devletleri)  
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Türkiye)  
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY (Türkiye)  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Türkiye)  
Doç. Dr. Levent DUMAN (Türkiye)  
Dr. Lavorgna Luca (İtalya)  
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Türkiye)  
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN (Türkiye)  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Türkiye)  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Türkiye)  
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Türkiye)  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Türkiye)  
Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Türkiye)  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Türkiye)  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Türkiye)  
Dr. Sherief ELZAHAR (Mısır)  
Prof. Dr. Tolga ATAY (Türkiye)  
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Türkiye)  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Türkiye)



# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi; bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişim, çevrimiçi / basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde; sağlık bilimleri alanındaki klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (DOAJ, EBSCO, Index Copernicus) ve ulusal (TR Dizin) hakemli dergi statüsündedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelelerine uyur (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Deneysel, klinik, ilaç çalışmalarının ve bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurul tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu 'İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler'ine göre, www.wma.net) gereklidir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı istenebilir.

• Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır.

• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.  
• Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.

• Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. Benzerlik oranının %25 ve altı olması önerilmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluşuyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerektiğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>) ile birlikte gönderilmelidir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

## Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca online olarak <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, yukarıda belirtilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

## Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Makale Başlığı, kısa başlık, yazarın adı, unvanı ve kurumu, sorumlu yazarın iletişim bilgileri, araştırmayı destekleyen kuruluş varsa kuruluşun adı)
- Ana belge (Tüm makalelerde, ana metinden önce de Öz bölümü yer almaktadır)
- Şekiller (JPEG formatı)
- Tablolar (en fazla 6 tablo)

## Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında en az 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Ana metin, yazarların adları ve kurulları hakkında hiçbir bilgi içermemelidir. Özgün makaleler yapılandırılmış bir Öz (abstract) içermelidir. Olgu sunumları için yapılandırılmış Öz gerekmez. Öz bölümü 300 sözcük ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılamaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri (ABD'de ise devlet dahil) parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullarımlarına uygun olmalıdır.

Araştırma yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Olgu sunumları en fazla 3 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Derleme yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Editöre Mektuplar aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

- Başlık
- Anahtar kelimeler
- Ana metin
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

#### **Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı**

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
  - Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
  - Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
  - Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
  - Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
  - Şekillerin başlıkları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
  - Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir.
- Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tablolar ana belgeye gömülmeli veya ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı altı adet ile sınırlandırılmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları ve açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

#### **Kaynaklar**

Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır. İki'den fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa, '(2-6)' gibi yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazılmalıdır.

Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur;

#### **Dergi için;**

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

#### **Kitap için;**

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

#### **Kitap bölümü için;**

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

#### **Web sitesi için;**

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

#### **Bildiriler için;**

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

#### **Tez için;**

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

#### **Geri Çekme veya Reddetme**

**Yazıyı Geri Çekme:** Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

**Yazı Reddi:** Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

#### **Kabul sonrası**

Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu iki hafta içinde sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir.

Yazarlar, makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlatabilirler.

# Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

Medical Journal of Suleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Suleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December.

Med J SDU is an international, scientific, open access, online/published journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor and aimed to contribute the dissemination and sharing these articles with science world.

The journal's publication language is Turkish and English.

Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO) and national (TR Dizin) indexes.

There is no charge for publishing or no copyright fee is paid to the authors.

Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication.

Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors.

- For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo.
- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.
- Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript.
- It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate) and the limitation without similarity is 25%.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Med J SDU requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

## Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text.

## Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, Author s)'s name, title and institution, corresponder authour's contact information, Name of the organization supporting the research
- Main document (All articles should have an abstract before the main text).
- Figures (Jpeg format)
- Tables (max 6 table)

## Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations.

Original articles should have a structured abstract. For case reports, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the international authors, submission of Turkish title, Turkish abstracts



and Turkish keywords are not required. These will be provided by editorial office.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. The symbols used must be nomenclature used standards.

Original Research Articles should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Case Reports should be maximum 3 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Literature Reviews should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Main text
- Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Letters to Editor should include subheadings below;

- Title
- Keywords
- Main text
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

#### **Preparation of the Figures and Tables**

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.
- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.

- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.

Tables should be embedded in main document or should be submitted as separate files but if tables are submitted separately please note in where it is suitable in main text. Tables are limited

with six tables. All tables should be numbered consecutively in the order they are used to within the main text. Tables legends should be listed at the end of the main document.

#### **References**

All references should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified, such as "(2-6)". Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples;

#### **For journals;**

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8. 555  
For books; Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

#### **For book section;**

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy* (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

#### **For website;**

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet].

Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

#### **For conference proceeding;**

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

#### **For Thesis;**

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

#### **Retraction or Reject**

**Manuscript Retraction:** For any other reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration. **Manuscript Reject:** The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations

#### **After Acceptance**

If the manuscript is accepted, the acceptance letter is sent within two weeks, the last version of manuscript is sent to author for the last corresponding. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed.

Revisions should be submitted within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

Authors may publish their articles on their personal or corporate websites by linking them to the appropriate cite and library rules.

## İçindekiler

### Araştırma Makaleleri

Farmakolojik Olmayan Ağrı Kontrol Metodlarının Gömülü Üçüncü Molar Cerrahisi Sonrası Etkileri Ahmet Taylan ÇEBİ	1
Altıncı Sinir Felcinde Etiyoloji, Klinik Özellikler ve Tedavi Yaklaşımımız Umur KARACA, Önder AYYILDIZ, Mehmet Talay KÖYLÜ, Selahattin TEHMEZOV, Gökçen GÖKÇE, Gökhan ÖZGE, Fatih Mehmet MUTLU	9
Erken Evre Glottik Larenks Kanseri Hastalarda Radyoterapi Tekniğinin Karotis Arter Dozu Üzerine Etkisi Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR, Zeynep Rukiye Özge CAN	15
Benign Kistik Lezyonları ve Kaynama Yokluğu Olan Hastalarda Dondurularak Kurutulmuş Kemik Allogreftleri İle Demineralize Kemik Matrisi Kombinasyonunun Allogreftlerle Karşılaştırılması İbrahim ETLİ, Nevzat DABAK	23
Fare Gebelik Döneminde Hareketsizlik Stresinin Plazenta ve Yavruya Etkileri Nihan SEMERCİ, Gökçen BİLİCİ, Filiz YILMAZ, Zahide ÇAVDAR, Uygur SACIK, Ümit KAYIŞLI, Güven ERBİL	31
Yeni Bir Merkez, Isparta Şehir Hastanesi Açık Kalp Cerrahisi: İlk 106 Vaka Sonuçları Ersin ÇELİK, Ahmet Rifki ÇORA, Kadir Burhan KARADEM, Murat YILDIRIM, Harun DÜVER, Mehmet Ali YÜKSEK, Şenol GÜLMEN	41
Dispne İle Gelen Hastalarda Klinik Bulgular ve Kan Gazı Parametreleri Müge TÜRKER, Ekim SAĞLAM GÜRMENT, Adnan BİLGE, Cumhuriyet Murat TULAY	47
Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesinde Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı ve Etiyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi Demircan ÖZBALCI, Emre KAPLANOĞLU, Emine Güçhan ALANOĞLU, Osman GÜRDAL	57
Yetişkin Distal Humerus Eklem İçi Kırıklarda Paratrisipital Yaklaşımla Çift Plak Uygulanan Hastaların Klinik Sonuçları Recep DİNÇER, Hasan Basri PINAR, Tolga ATAY, Yakup Barbaros BAYKAL	67
Prostat Kanseri Tanı ve Lokal İnvazyon Değerlendirmesinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi Hüseyin AYDIN, Mustafa BALCI	73
Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında MEFV Gen Mutasyonunun Sıklığı Ve Dağılımı: Tek Merkez Deneyimi Şebnem ÖZEMİR SAĞ, Adem ALEMDAR, Lamiya ALİYEVA, Niyazi KAYA, Şehime Gülsün TEMEL	85
Birinci Basamakta Osteoporoz Risk Ölçeği Kullanımı Serap ÖKSÜZ, Kurtuluş ÖNGEL	93
Abdominal Aort Anevrizmalarında Endovasküler Stent Greft (EVAR) Deneyimlerimiz-Tek Merkez Verisi Hasan REYHANOĞLU, Kaan ÖZCAN	99
Viral Siğilli Ergenlerde Yaşam Kalitesi İle Psikiyatrik Komorbidite ve İlişkili Diğer Psikososyal Faktörlerin (Akran Zorbalığına Maruz Kalma/Benlik Saygısı/Yalnızlık/Sosyal Destek) Değerlendirilmesi: Olgu Kontrol Çalışması Evrin AKTEPE, Abdülbaki AKYILDIZ, İjlal ERTURAN, Yakup ERDOĞAN	105
Isparta'da Kadının Statüsü: Evli Kadınlara Yönelik Ev İçi Şiddet Parametreleri Ersin USKUN, Ayşe ÇELİK, Pınar ERSOY, Yonca SÖNMEZ, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	115
Otoimmün Karaciğer Hastalığında Oksidatif Dengesizlik: Oksidan-Antioksidan Durumun ve İskemi Modifiye Albüminin Değerlendirilmesi İnanç KARAKOYUN, Celal ULAŞOĞLU, Fatma Demet ARSLAN, Selin ONUR, Veli İYİLİKÇİ, Banu İŞBİLEN BAŞOK, Ayfer ÇOLAK	127
Bir Toplum Sağlığı Merkezi Bölgesinde Nikotin Bağımlılığı ve Etkili Faktörler Burcu KORKUT, Nergiz SEVİNÇ	137
Simüle Edilmiş Kanallarda Resiprokal Tek Ege Sistemlerin Şekillendirme Yetenekleri: Reciproc ve Reciproc Blue İrem ÇETİNKAYA, Mukadder İnci BAŞER KOLCU	145
99Mtc-Mıbbı Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi İle Değerlendirilen Kantitatif Verilerin, Koronar Arter Hastalığını Öngörme Kabiliyeti Mehmet ERDOĞAN, Bayram Ali UYSAL, Mustafa KARABACAK, M.Serdar KUYUMCU, Mustafa AVCİ, Samet YAĞCI, Adnan KARABRAHİMOĞLU, S.Süreyya ŞENGÜL	151

### Olgu Sunumları

Penetran Travmalı Çocukta Minimal İnvaziv Yaklaşım: Olgu Sunumu Süleyman Emre AKIN, Necip Fazıl ARAS	159
---	-----

### Derlemeler

İrisin ve Vasküler Kontraktilite Üzerine Etkileri Sadettin DEMİREL, Serdar ŞAHİNTÜRK, Fadıl ÖZYENER	163
Besin, İlaç ve Varfarin Üçgeninde, Varfarinin Farmakokinetiğinin Değerlendirilmesi Esra DEMİRTÜRK, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL	171
Mezenkimal Kök Hücre Ve Koşullandırılmış Besiyerinin Ovaryum Hasarı Üzerindeki Tedavi Edici Etkileri Burak ÜN, Meryem AKPOLAT FERAH, Büşra ÇETİNKAYA ÜN	179
Prostat Kanseri: Androjen Reseptörü Sinyal Mekanizması Yalçın ERZURUMLU	187



## Contents

### Clinical Investigations

Efficacies Of Non-Pharmacological Pain Control Methods After Impacted Third Molar Surgery Ahmet Taylan ÇEBİ	1
Clinical Features And Treatment Approach In Sixth Nerve Palsy Umut KARACA, Önder AYYILDIZ, Mehmet Talay KÖYLÜ, Selahattin TEHMEZOV, Gökçen GÖKÇE, Gökhan ÖZGE, Fatih Mehmet MUTLU	9
The Effect Of Radiotherapy Technique On Carotid Artery Dose In Patients With Early Stage Glottic Larynx Cancer Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR, Zeynep Rukiye Özge CAN	15
Comparison Of Freeze-Dried Bone Allografts And Demineralized Bone Matrix Combination To Allografts In Patients With Benign Cystic Lesions And Nonunions İbrahim ETLİ, Nevzat DABAK	23
The Effects Of Immobilization Stress On Placenta And Fetus In Pregnant Mice Nihan SEMERCI, Gökçen BİLİCİ, Filiz YILMAZ, Zahide ÇAVDAR, Uygur SAKIK, Ümit KAYIŞLI, Güven ERBİL	31
A New Center, Isparta City Hospital Open Heart Surgery: Result Of First 106 Cases Ersin ÇELİK, Ahmet Rifki ÇORA, Kadir Burhan KARADEM, Murat YILDIRIM, Harun DÜVER, Mehmet Ali YÜKSEK, Şenol GÜLMEN	41
Clinical Findings And Blood Gas Parameters In Patients Presented With Dyspnea Müge TÜRKER, Ekim SAĞLAM GÜRMENT, Adnan BİLGE, Cumhur Murat TULAY	47
The Prevalence Of Iron Deficiency Anemia In Adults In Hospital Of Isparta Suleyman Demirel University And Evaluation Of Etiological Factors Demircan ÖZBALCI, Emre KAPLANOĞLU, Emine Güçhan ALANOĞLU, Osman GÜRDAL	57
Clinical Results Of Patients With Dual Plate Which Have Paratricipital Approach In Adult Humerus Distal Intra-Articular Fractures Recep DİNÇER, Hasan Basri PINAR, Tolga ATAY, Yakup Barbaros BAYKAL	67
Importance Of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging In Prostate Cancer Diagnosis And Local Invasion Assessment Hüseyin AYDIN, Mustafa BALCI	73
Frequency And Distribution Of MEFV Gene Mutation In Familial Mediterranean Fever Patients: A Single Center Experience Şebnem ÖZEMRİ SAĞ, Adem ALEMDAR, Lamiya ALİYEVA, Niyazi KAYA, Şehime Gülsün TEMEL	85
Use Of Osteoporosis Risk Scale In Primary Care Serap ÖKSÜZ, Kurtuluş ÖNGEL	93
Our Endovascular Stent Graft (EVAR) Experiences In Abdominal Aortic Aneurysms-Single Center Experience Hasan REYHANOĞLU, Kaan ÖZCAN	99
Evaluation Of Quality Of Life, Psychiatric Comorbidity And Other Related Psychosocial Factors (Peer Victimization/Self-Esteem/Loneliness/Social Support) In Adolescents With Warts: A Case-Control Study Evrin AKTEPE, Abdubaki AKYILDIZ, İjjal ERTURAN, Yakup ERDOĞAN	105
The Status Of Women In Isparta: Domestic Violence Parameters Against Married Women Ersin USKUN, Ayşe ÇELİK, Pinar ERSOY, Yonca SÖNMEZ, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU	115
Oxidative Imbalance In Autoimmune Liver Disease: Evaluation Of Oxidant-Antioxidant Status And Ischemia-Modified Albumin İnanç KARAKOYUN, Celal ULAŞOĞLU, Fatma Demet ARSLAN, Selin ONUR, Veli İYİLİKCI, Banu İŞBİLEN BAŞOK, Ayfer ÇOLAK	127
Nicotine Addiction And Influencing Factors In A Community Health Center District Burcu KORKUT, Nergiz SEVİNÇ	137
Shaping Ability Of Reciprocating Single-File Systems In Simulated Canals: Reciproc Versus Reciproc Blue İrem ÇETİNKAYA, Mukadder İnci BAŞER KOLCU	145
The Ability Of Quantitative Data Evaluated By 99mTc-Mibi Myocardial Perfusion Scintigraphy To Predict Coronary Artery Disease Mehmet ERDOĞAN, Bayram Ali UYSAL, Mustafa KARABACAK, M.Serdar KUYUMCU, Mustafa AVCI, Samet YAĞCI, Adnan KARABRAHİMOĞLU, S.Süreyya ŞENGÜL	151

### Case Reports

Minimal Invasive Approach In Child With Penetrating Trauma: A Case Report Süleyman Emre AKIN, Necip Fazıl ARAS	159
---	-----

### Reviews

Irisin And Its Effects On Vascular Contractility Sadettin DEMİREL, Serdar ŞAHİNTÜRK, Fadil ÖZYENER	163
Evaluation Of The Pharmacokinetics Of Warfarin In The Triangle Of Food, Drug And Warfarin Esra DEMİRTÜRK, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL	171
Therapeutic Effects Of Mesenchymal Stem Cell And Conditioned Medium On Ovarian Damage Burak ÜN, Meryem AKPOLAT FERAH, Büşra ÇETİNKAYA ÜN	179
Prostate Cancer: Signaling Mechanism Of Androgen Receptor Yağın ERZURUMLU	187



## EFFICACIES OF NON-PHARMACOLOGICAL PAIN CONTROL METHODS AFTER IMPACTED THIRD MOLAR SURGERY

### FARMAKOLOJİK OLMAYAN AĞRI KONTROL METODLARININ GÖMÜLÜ ÜÇÜNCÜ MOLAR CERRAHİSİ SONRASI ETKİLERİ

Ahmet Taylan ÇEBİ

Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

**Cite this article as:** Çebi AT. Efficacies Of Non-Pharmacological Pain Control Methods After Impacted Third Molar Surgery. Med J SDU 2021; 28(1): 1-7.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmada mentollü krem ile masaj uygulaması gibi farmakolojik olmayan ağrı kontrol metodlarının üçüncü molar cerrahisi sonrası ağrı üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

##### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 18-48 yaşları arasında gömülü üçüncü molara sahip 100 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalar, rutin medikal analjezik tedavisi yapılan grup (n:50) ve cerrahi sonrası mentollü krem ile masaj yapılan grup (n:50) olmak üzere randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Postoperatif ağrı değerlendirmesi, postoperatif 2., 6., 8., 12., 24. ve 48. saatlerde ve 3., 5. ve 7. günlerde 100 mm'lik Görsel Analog Skalası (VAS) kullanılarak yapıldı.

##### Bulgular

Olguların yaş ortalamaları ile cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ağrı düzeyleri (VAS skorları) değerlendirilmesinde, rutin medikal analjezik tedavisi yapılan grup ile masaj grubu arasında ve grup içi değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ;  $p<0.01$ ).

#### Sonuç

Bu çalışmada, mentollü kremle yapılan masaj uygulaması gibi farmakolojik olmayan ağrı kontrol yöntemlerinin oral cerrahi işlem sonrası postoperatif ağrı üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu belirlendi. Bu sonuç ışığında, alternatif ağrı kontrol yöntemlerinin postoperatif destek tedavisi olarak güvenle kullanılabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, masaj, ağrı yönetimi, mentol, üçüncü azı dişi.

#### Abstract

##### Objective

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of non-pharmacological pain control methods, such as massage application with menthol cream, on pain after the third molar surgery.

##### Material and Methods

100 healthy individuals who were 18-48 years old with impacted third molars were included in study. The patients were randomly divided into two groups as routine medical analgesic treatment group (n: 50) and the group of massage application with menthol cream postoperatively (n: 50). Postoperative pain assessment was performed on the 2nd, 6th, 8th, 12th,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ahmettaylancebi@karabuk.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 09.08.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 18.10.2019

ORCID IDs of the authors: A.T.Ç. 0000-0001-9083-7215

24th and 48th hours and on the 3rd, 5th and 7th days postoperatively using a 100 mm Visual Analogue Scale (VAS).

### Results

There was no statistically significant difference between the mean ages and gender distributions of the cases ( $p>0.05$ ). In the evaluation of pain levels (VAS scores), statistically significant differences were found between the group receiving routine medical analgesic treatment and the massage group and in the intra-group evaluations ( $p <0.05$ ,  $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ).

### Conclusion

In this study, non-pharmacological pain control methods such as massage application with menthol cream had a significant impact on the postoperative pain after oral surgical procedures. In this result, it is thought that alternative pain control methods can be safely used as postoperative supportive treatment.

**Keywords:** Pain, massage, pain management, menthol, third molar

## Introduction

Impacted tooth operations are one of the most commonly procedures in the oral surgery practice (1). After impacted teeth operations patients frequently experience discomforts which include pain, edema and trismus. Although atraumatic operations and postoperative recommendations reduce such discomforts to a certain extent, they can not eliminate discomforts thoroughly. A great many of studies have been conducted in order to prevent discomforts that emerge following impacted tooth surgery and to this end, different agents like non-steroid anti-inflammatory drugs, steroids, enzymes and antihistaminic have been used (2-4).

After operations pain starts after the effect of local anesthesia disappears (1-4 hours) and pain reaches its zenith within the first 6-12 hours (5,6). Exudative fluid creates pain by putting pressure on the nerve endings. The other factor that creates pain is the release of chemical mediators. A great many mediators (potassium, serotonin, substance P, nitric oksit, bradykinin etc.) that lead to vascular reaction lowers the pain threshold by having an impact upon nerve fibers (7).

Analgesic agents are the most commonly preferred method in eliminating pain due to their short impact time and easy use and studies also suggest that pharmacological methods are commonly employed in pain control (8,9). Non-pharmacological methods are also used for pain control. Recently, individual usage of non-pharmacological methods or their use in combination with pharmacological methods has begun to be preferred widely due to their effect on relieving pain. Non-pharmacological methods stand for controlling pain with methods different than medications. The aim of using non-pharmacological pain-relieving methods is reducing the usage rate of analgesics and enhancing the life quality of the patient. These methods have

advantages such as being easy to be applied by the patients and not having side effects (10-12).

Non-pharmacological methods can be classified as Peripheral Techniques which include massage, hot-cold compress, menthol application on the skin, vibration, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), therapeutic touch, and Cognitive-Behavioral Techniques which include relaxation, music, distraction, dreaming, cognitive strategies, and other techniques that do not fall into these two categories (acupuncture, placebo application, surgical treatment) (10,13-15).

Massage is a technique that had been used in various civilizations since ancient times due to its therapeutic and rehabilitative effects. Massage leads to an increase in the pumping capacity of the heart by enhancing circulation. Thus, provide pain-relieving, help muscles relaxing and individual feel at ease by resolving the muscle spasms (15-17).

- Blood circulation is increased in compression areas via vasodilation that occurs in the massage area and metabolites accumulating in the region are removed and pain can be relieved (15-17).
- Touch receptors on the skin are stimulated via massage. Touch receptors transmit the stimuli to the cortex faster than pain fibers due their larger diameters than the fibers that transmit pain and since cortex receive these stimuli primarily, it sends a message to substantia gelatinosa and help pain gate be closed (15-17).
- Mechanic stimuli on the skin activate gate-control mechanism and raise beta endorphin level. Beta endorphins release increases pain threshold and eases or eliminates the sense of pain (15-17).

Menthol obtained from mentha plant is an agent that has both relaxing and pain-relieving impact. Agents containing menthol can be in the form of cream, lotion, liquid or gel (18). When menthol containing agents are applied on the skin they create an impact like heat and cool. Also, the local application of the materials containing menthol enables a sort of external analgesia. Menthol application relieves the pain by diverting the attention or easing the perception of pain. Besides, past studies suggest that menthol eases pain by closing the pain gate via stimulating the cortex or increasing endorphin release (18).

The aim of this study was to evaluate the efficacy of application of massage with menthol cream on postoperative pain after mandibular third molar surgery.

### Material and Methods

This study was conducted in line with Helsinki Human Rights Declaration and the relevant guiding principles. Permission for the study was received from Karabük University Ethics Committee (Date: 29.03.2017, Decision Number:3/10). All patients were included in the study after they were informed about the study in a detailed manner and after they signed the patient consent form and the study was carried out on 100 patients (n:50 for each group) who applied to Karabük University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery. In all patients included in the study, it was considered that the impacted teeth should be in the mesioangular or vertical position and with full bone retention. Patient ages ranged between 18-48 and they did not have any systemic diseases.

Patients with systemic disorders that contraindicated for surgical operation, allergies to non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and dermatological creams and lotions, nursing and pregnant mothers, and those using antibiotics and anti-inflammatory drugs in the last 3 weeks were excluded.

Operation started with n. alveolaris inferior and buccal nerve anesthesia (Ultracain DS forte-Aventis ilaç Sanayi Tic. A1, Turkey) then, buccal flap was elevated via horizontal and vertical incisions, and the third molar was removed via elevators and dental forceps after eliminating the bone tissue with steel drills under serum irrigation. The flap was closed primarily with 3-0 silk suture primarily. The duration of all operations did not exceed 20±5 minutes.

Patients included in the study, were divided into Group A (n:50) and Group B (n:50) randomly. The routine treatment group was named A, while the rou-

tine treatment and menthol cream massage group B. Amoxicillin clavulanic acid (Augmentin 625 mg Glaxo Smith Kline Pharmaceuticals Industry and Trade Co) and diclofenac potassium (Dolorex, 50 mg, Abdi İbrahim, Turkey) were administered to the patients in both groups as 2x1 daily for a week. Also chlorhexidine gluconate 2% (Chlorhex Gargle 200ml, Drogan Pharmaceutical Industry) taken 3x1 daily were administered for 7 days.

Additionally, menthol cream (Vicks Vaporub, Eczacibası Pharmaceutical Industry, Turkey) was prescribed to patients in study group and they were recommended to apply the cream for 10-minute periods 3 times a day as in the morning, noon and evening with massage with circular movements, extraorally on the masseter muscle on the operated area and nearby operated area by applying it. Massage was applied to the masseter muscular region extraorally because the patients said that the most feeling pain on there. Also, the first massage application was started at the 6th hour after the operation.

Postoperative pain evaluation was carried out by helping patients mark the degree of pain on the 100 mm Visual Analogue Scale (VAS) on the post-operative 6th, 8th, 12th, 24th and 48th hours and also on 3rd, 5th and 7th days.

The statistical analyses were performed using the statistical package 'Minitab 17'. Statistical analysis was performed using Student t-test for comparison of the normally distributed parameters between two groups, while Mann Whitney U test was employed to conduct the comparison of the parameters that were not normally distributed. Significance value was taken at the level of  $p<0.05$  and  $p<0.001$ .

### Results

The study was carried out on a total of 100 patients whose ages ranged between 18 and 48, the mean age of the patients was  $24.94\pm6.50$ . Out of 70% were females (Table 1).

No statistically significant difference exists between the mean ages and gender distributions of the cases in the groups ( $p>0.05$ ) (Table 1).

There is statistically significant difference between the groups with regard to VAS levels on 6th, 8th, 12th, 24th, 48th hours, and 5th and 7th days ( $p<0.05$ ) (Table 2). There is only no statistically significant difference between the groups in terms of VAS levels on the 3rd day. 6th, 8th, 12th, 24th, 48th hour and 5th and 7th



day VAS levels of Group A are statistically significantly higher than Group B ( $p<0.05$ ;  $p<0.01$ ) (Table 2).

In Group A, statistically significant difference was found between mean values of 6th, 8th, 12th, 24th, 48th hours and 3rd, 5th and 7th day VAS levels ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Table 3). There was no difference between VAS levels at 2nd hours, VAS levels at 6th and 8th hours, however, decreases observed on 12th, 24th, 48th hours, and 3rd, 5th and 7th days VAS levels were found to be statistically significant ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). In comparison with the VAS level on the 6th hour decreases observed on 8th, 12th, 24th, 48th hours and 3rd, 5th and 7th days VAS levels were found to be statistically significant ( $p<0.01$ ). While no statistically significant difference was found on the 12th hour compared to the 8th hour VAS level ( $p>0.05$ ) decreases seen in 24th and 48th hours, and 3rd, 5th and 7th days VAS levels were statistically significant ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). In comparison with the 12th hour VAS level, decreases observed on 24th and 48th

hours, 3rd, 5th and 7th days VAS levels were statistically significant ( $p<0.01$ ). While no significant change was observed in the 48th hour VAS level compared to the 24th hour VAS level ( $p>0.05$ ), decreases observed in the 3rd, 5th and 7th days VAS levels were statistically significant ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). In comparison with the 48th hour VAS level, decreases observed in 3rd, 5th and 7th days VAS levels were statistically significant ( $p<0.01$ ). In comparison with the 3rd day VAS level, decreases observed in 5th and 7th days VAS levels are statistically significant ( $p<0.01$ ). No significant change was observed in the 7th day VAS level compared to the 5th day VAS level ( $p>0.05$ ) (Table 3).

In Group B, statistically significant difference was found between mean values of 6th, 8th, 12th, 24th and 48th hours and 3rd, 5th and 7th days VAS levels ( $p:0.001$ ;  $p<0.01$ ) (Table 3). While no statistically significant change was observed on 12th, 24th and 48th hours and 3rd day VAS levels in comparison with the

**Table 1** Evaluation of the groups in terms of age and gender

Age Mean±SS	B Group	A Group	p
	26.08±8.25	23.80±3.94	<b>0,203</b>
Gender n,%			
Female	36 (%72)	34 (%68)	<b>0,219</b>
Male	14 (%28)	16 (%32)	

Student t test Continuity (yates) correction

**Table 2** Postoperative pain intensity values measured by VAS post surgery

VAS (mm)	A Group	B Group	p
	Mean±SS	Mean±SS	
6th hour	60,4±28,21	38±26,7	0,00062**
8th hour	45,6±24,17	29,2±24,82	0,0204*
12th hour	38,8±23,33	22,8±18,6	0,015*
24th hour	29,6±20,91	11,6±14,35	0,0009**
48th hour	30±22,91	14,8±19,6	0,025*
3rd day	20,4±18,59	9,6±16,7	0,06
5th day	11,6±15,46	3,6±6,38	0,031*
7th day	10,0±13,84	2±4,09	0,008**
p	0,001**	0,001**	

Student t test  
\* $p<0.05$

Mann Whitney U test  
\*\*  $p<0.01$

2nd hour ( $p>0.05$ ), increases observed on 6th and 8th hours VAS levels and decreases seen on the 5th and 7th days VAS levels were found to be statistically significant ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). In comparison with the VAS level on the 6th hour, no statistically significant change was observed on the 8th hour ( $p>0.05$ ), whereas decreases observed on 12th, 24th, 48th hours and, 3rd, 5th and 7th days VAS levels were found to be statistically significant ( $p<0.01$ ). While no statistically significant difference was found on the 12th hour compared to the 8th hour VAS level ( $p>0.05$ ), decreases found on 24th and 48th hours, and 3rd, 5th and 7th days VAS levels were statistically significant ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). While no statistically significant decrease was observed on the 48th hour in comparison with the 12th hour VAS level ( $p>0.05$ ), decreases observed on the 24th hour and 3rd, 5th and 7th days VAS levels were statistically significant ( $p<0.01$ ). While no significant change was observed on the 48th hour and the 3rd

day compared to the 24th hour VAS level ( $p>0.05$ ), decreases observed on 5th and 7th days VAS levels are statistically significant ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). While no statistically significant change is observed on the 3rd day in comparison with the 48th hour VAS level, decreases observed on 5th day and 7th days VAS levels were statistically significant ( $p<0.01$ ). In comparison with the 3rd day VAS level, decreases observed on 5th and 7th days VAS levels were statistically significant ( $p>0.05$ ). No statistically significant change was observed on the 7th day VAS level compared to the 5th day VAS level ( $p>0.05$ ) (Table 3).

## Discussion

Impacted tooth operations are one of the most commonly practiced procedures in oral surgery and post-operative rate of pain, edema and trismus experience is high. For this reason, these operations are the first

**Table 3** Evaluation of VAS measurement of intragroup

	A Grubu	B Grubu		A Grubu	B Grubu
	p	p		p	p
2nd hour-6th hour	0,055	0,0005**	12th hour-24th hour	0,008**	0,003**
2nd hour -8th hour	0,632	0,008**	12th hour-48th hour	0,029*	0,105
2nd hour-12th hour	0,048*	0,069	12th hour - 3rd day	0,001**	0,0094**
2 nd hour-24th hour	0,006**	0,804	12th hour - 5th day	0,001**	0,0007**
2 nd hour-48th hour	0,021*	0,68	12th hour - 7th day	0,001**	0,0002**
2 nd hour-3rd day	0,001**	0,48	24th hour - 48 th hour	0,681	0,507
2 nd hour-5th day	0,001**	0,016*	24th hour - 3rd day	0,012*	0,661
2 nd hour-7th day	0,001**	0,0033**	24th hour - 5th day	0,001**	0,018*
6th hour-8th hour	0,002**	0,12	24th hour - 7th day	0,001**	0,003**
6th hour -12th hour	0,001**	0,005**	48th hour - 3rd day	0,003**	0,061
6th hour -24th hour	0,001**	0,00004**	4 th hour-5.gün	0,001**	0,003**
6th hour-48th hour	0,001**	0,0004**	48 th hour -7th day	0,001**	0,00017**
6th hour-3rd day	0,001**	0,0001**	3rd day-5th day	0,005**	0,021*
6th hour -5th day	0,001**	0,00002**	3rd day-7th day	0,003**	0,016*
6th hour 7th day	0,001**	0,0000007**	5th day-7th day	0,279	0,103
8th hour-12th hour	0,085	0,068			
8th hou-24th hour	0,003**	0,0007**			
8th hour-48th hour	0,016*	0,014*			
8th hou -3rd day	0,001**	0,0018**			
8th hour-5th day	0,001**	0,0003**			
8th hour-7th day	0,001**	0,0001**			

Student t test  
\* $p<0.05$

Mann Whitney U test  
\*\*  $p<0.01$

choice for testing postoperative medications, investigating the inflammatory period and pain relief methods. (19). In our study, in parallel with the literature, the effectiveness of a non-pharmacological pain control method on impacted third molar operations was evaluated.

Various factors which include patient age, gender and medical history, poor oral hygiene and presence of infection in the operation area, impaction level of the tooth in the bone, surgical techniques used in the operation and operation duration can affect potential postoperative complications (1,20). In our study, patient groups were formed taking into the consideration that patients do not have any systemic diseases, they do not take any medications, and there is no infection in the operation area.

Neal et al. stated that they gave a 100 mm long VAS to the patient groups in their study in order to evaluate the pain emerged after impacted third molar tooth extraction and patients recorded the pain they felt on these pain scale 4 times a day for 7 days postoperatively (21). Likewise, in our study, a 100 long VAS was employed in order to evaluate the pain scores that emerged after impacted third molar surgery.

The study by Van Der Dolder and Roberts reported that massage yielded beneficial results in improving the range of motion and reducing the shoulder pain in patients with shoulder pain within 2-week period (22). In parallel with this result, our study also found that massage was effective in relieving the pain emerging following impact tooth operation.

A systemic review of the studies on the effect of massage on the patients with lower backache by Furlan et al concluded that massage was efficient in terms of improving both the symptoms and functions for the patients with lower acute and chronic lower back pain (23). Similarly, our study elucidated that massage lowers postoperative pain to a significant extent and has a positive impact on the pain.

In the study conducted by Hernandez et al., on the efficiency of massage therapy in migraine type headaches, a 30-minute massage was applied to 26 patients with migraine pain weekly for 5 weeks. It was reported that patients experienced less pain at the end of the massage therapy and suffered less from trouble sleeping (24). Also, in our study impacted teeth surgical operation was carried out on 100 patients, 10-minute periods of massage three times a day was applied on half of these patients extra orally with menthol containing creams from over the masse-

ter muscles in the operation area. Pain levels in the massage group were found to be statistically significant lower compared to the other group.

The study conducted by Winters et al. reported in their study that the combination of exercise, massage and physical applications were less effective in relieving pain than steroid injection and bone mobilization (25). In our study, all patients who had impacted tooth surgeries were prescribed the same medications. Additionally, only a group of patients (n:50) was recommended to have a massage with menthol cream. As a result, when both of the groups were examined, pain scores in the massage group was found statistically significantly lower compared to the other group.

Gemmel et al. applied the topical cream containing menthol and capsaicin to the patients with hand and knee osteoarthritis for 42 days and reported a 35-38% rated decrease in pain of the patients (26). Johar et al. conducted a study on 16 patients and carried out menthol and ice applications following an exercise designed to activate muscle pain. They reported that topical menthol application was more effective in relieving pain than ice application in delayed onset muscle soreness (DOMS) (27). In our study, postoperative pain scores examination demonstrated that the menthol group had statistically significant lower pain scores were obtained than the group which did not receive menthol application.

## Conclusion

Consequently, in this study non-pharmacological pain control methods such as massage application with menthol cream had a significant impact on the postoperative pain after oral surgical procedures. It is thought that such alternative pain control methods can be used in addition to post-operative medication for postoperative pain control.

## References

1. Patil S, Maheshwari S. Prevalence of impacted and supernumerary teeth in the North Indian population. *J Clin Exp Dent*. 2014;6:e116–20.
2. Nazir A, Akhtar MU, Ali S. Assessment of different patterns of impacted mandibular third molars and their associated pathologies. *J Adv Med Dent Sci Res*. 2014;2(2):14-22.
3. Canellas JV, Ritto FG, Medeiros PJD. Evaluation of postoperative complications after mandibular third molar surgery with the use of platelet-rich fibrin: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46:1138-1146.
4. Aravena PC, Astudillo P, Manterola C. Design of a scale for measuring post-surgical complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:1008-1014.
5. Wahid A, Mian FI, Bokhan SA, Moazzam A, Kramat A, Khan F. Prevalence of impacted mandibular and maxillary third molars:

- A radiographic study in patients reporting Madina teaching hospital, Faisalabad. *JUMDC* 2013;4(2):22-31.
6. Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, Cotinho M, Fernandes C. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(2):129-32.
  7. Ness GM, Peterson LJ. Impacted Teeth. In: M M, editor. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Hamilton: BC Decker 2004;138-155.
  8. Akbaş M, Öztunç G. Examination of knowledge about and nursing interventions for the care of patients in pain of nurses who work at Cukurova University Medical Faculty Balcali Hospital. *Pain Manag Nurs* 2008;9(3):88-95.
  9. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: Still a long way to go! *Pain* 2008;137:233-4.
  10. Nadler DO, Scott F. Nonpharmacologic management of pain. *JAOA* 2004;104(11):6-12.
  11. Adams DP, Melissa L, Gary J, Arminio DP. Non-Pharmacologic pain management intervention. *Clin Podiatr Med Surg* 2008;25:409-429.
  12. Snyder M, Wieland J. Complementary and alternative therapies what is their place in the management of chronic pain. *Nurs Clin N Am* 2003;38:495-508.
  13. Ayuningrum LD, Astriani M. The effect of massage and music therapy for premature infants: a literature review. *Proceedings of the International Conference on Applied Science and Health* 2017;2:140-145.
  14. Karabulutlu Ö. Doğum ağrısı kontrolünde kullanılan nonfarmakolojik yöntemler. *Caucasian Journal of Sciencetley*. 2014; 1(1): 43-50.
  15. Boyd C, Crawford C, Paat CF, Price A, Xenakis L, Zhang W. The impact of massage therapy on function in pain populations—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: part III, surgical pain populations *Pain Med* 2016;17(9):1757-1772
  16. Jiang PS, Qin Y. Touch therapies for pain relief in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8(4):1-45.
  17. Kwekkeboom KL, Gretarsdottir E. Systematic review of relaxation interventions for pain. *J Nurs Scholarsh* 2006;38(3):269-277.
  18. Kraemer WJ, Ratamess NA, Maresh CM, Anderson JA, Volek JS, Tiberio DP, et al. A cetylated fatty acid topical cream with menthol reduces pain and improve functional performance in individuals with arthritis. *J Strength Cond Res* 2005;19(2):465-480.
  19. Esen E, Taşar F, Akban O. Determination of the anti-inflammatory effects of metilprednisolone on the sequel of the third molar surgery. *J. Oral Maxillofac Surg* 1999;57:1201-1206.
  20. Bouloux GF, Steed MB, Perciaccante VJ. Complications of third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19(1):117-128.
  21. Neal J, Welch T, Halliday R, Calif L. Analysis of the analgesic efficacy and cost effective use of long-acting local anesthetics in outpatient third molar surgery. *Oral Surg. Oral Med. Oral Patol* 1993;75:283-285.
  22. Dolder PA, Roberts DL. A trial into the effectiveness of soft tissue massage in the treatment of shoulder pain. *Aust J Physiother* 2003;49:183-188.
  23. Furlan A, Brosseau L, Imamura M, Irvin E. Massage for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2002;27:1896-1910.
  24. Hernandez-Reif, M, Dieter, J, Field, T, Swerdlow, B, Diego, M. Migraine headaches are reduced by massage therapy. *Int J Neurosci* 1998;96:1-11.
  25. Winters J, Sobel J, Groenier K, Arendzen H, Meyboomde Jong B. Comparison of physiotherapy, manipulation, and corticosteroid injection for treating shoulder complaints in general practice: randomised, single blind study. *BMJ* 1997;314:1320-1325.
  26. Gemmell HA, Jacobson BH, Hayes BM. Effect of a topical herbal cream on osteoarthritis of the hand and knee: a pilot study, *J Manipulative Physiol Ther* 2003;26:315-23.
  27. Johar P, Grover V, Topp R, Behm DG. A comparison of topical menthol to ice on pain, evoked tetanic and voluntary force during delayed onset muscle soreness. *Int J Sports Phys Ther* 2012;7(3):314-22.



## ALTINCI SINİR FELCİNDE ETİYOLOJİ, KLİNİK ÖZELLİKLER VE TEDAVİ YAKLAŞIMIMIZ

### CLINICAL FEATURES AND TREATMENT APPROACH IN SIXTH NERVE PALSY

Umut KARACA<sup>1</sup>, Önder AYYILDIZ<sup>2</sup>, Mehmet Talay KÖYLÜ<sup>2</sup>, Selahattin TEHMEZOV<sup>3</sup>,  
Gökçen GÖKÇE<sup>4</sup>, Gökhan ÖZGE<sup>2</sup>, Fatih Mehmet MUTLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi Göz Hastalıkları AD. Isparta/Türkiye

<sup>2</sup> Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Ankara/Türkiye

<sup>3</sup> Bakü Asker Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Bakü/Azərbaycan

<sup>4</sup> Memorial Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Kayseri/Türkiye

**Cite this article as:** Karaca U, Ayyıldız Ö, Köylü MT, Tehmezov S, Gökçe G, Özge G, Mutlu FM. Clinical Features and Treatment Approach in Sixth Nerve Palsy. Med J SDU 2021; 28(1): 9-14.

#### Öz

##### Amaç

Altıncı sinir felci tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların etiyojik nedenleri, klinik özellikleri ve uygulanan tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek.

##### Gereç ve Yöntem

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi şaşılık biriminde altıncı sinir felci nedeniyle Ocak 1999 - Mayıs 2016 tarihleri arasında takip edilen 53 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgular tıbbi öykü, yaş, cinsiyet, lateralite, etyoloji, tedavi öncesi kayma ve kısıtlılık miktarı, uygulanan tedavi şekli, tedavi ve takip sonucu ve takip süresi açısından değerlendirildi.

##### Bulgular

Takep edilen toplam 53 hastanın 28'i erkek (%52.8'i), 25'i kadın (%47.2) ve yaş ortalamaları  $38.98 \pm 20.74$  yıl idi. Etiyojik neden olarak 16 travma (%30.2), 10 tümörler ve onların cerrahi çıkarımı (%18.9), 8 idiyopatik (%15.1), 7 serebrovasküler olaylar (%13.2), 3 doğumsal sebepler (%5.7), 3 diyabet (%5.7), 3 hipertansiyon (%5.7), 3 diğer sebepler (%5.7) tespit edildi. Ortalama takip süresi  $11.4 \pm 7.97$  ay idi. Hastaların

37'sine (%69.8) konservatif tedavi, 16'sına (%30.2) cerrahi tedavi uygulandı. Konservatif tedavi olarak 25 hastaya (tüm olguların %47.2'si) takip ve gereğinde kapama, 12 hastaya (tüm olguların %22.6'sı) prizmatik cam uygulandı. Hiçbir olguya botulinum toksini uygulanmadı. Ortalama takip süresi, cerrahi uygulanan olgularda konservatif yaklaşımlara göre daha uzundu ( $p < 0.001$ ). On sekiz yaş ve altındakilerin 6'sı (%60) tek taraflı, 4'ü (%40) çift taraflı iken erişkin olguların 40'ı tek taraflı (%93), 3'ü çift taraflı (%7) olarak gözlemlendi ( $p = 0.018$ ). Tek taraflı olanlarda ortalama takip süresi  $9.95 \pm 6.04$  ay iken, çift taraflı olanlarda ortalama takip süresi  $20.8 \pm 12.5$  ay idi ( $p = 0.03$ ).

##### Sonuç

Altıncı sinir felçlerinin önemli bir kısmı travma ve neoplazi gibi hayati öneme haiz pek çok hastalık sebebiyle olabileceğinden tüm olgularda ayrıntılı anamnez, göz muayenesi, nörolojik muayene, radyolojik görüntüleme ve yakın takibi gerekmektedir. Takip ve tedavi sürecinde olguların çoğunda zamanla kendiliğinden düzelmeye olabileceğinden cerrahi öncesi en az 6 ay konservatif yaklaşım gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Abdusens felci, altıncı sinir felci, etyoloji, paralitık şaşılık.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drumutkaraca@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 22.09.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.10.2019

ORCID IDs of the authors: U.K. 0000-0001-5204-3131; Ö.A. 0000-0003-2843-0355; M.T.K. 0000-0002-7283-3760; S.T. 0000-0003-0690-5196; G.G. 0000-0001-9919-4893; G.O. 0000-0003-0943-8917; F.M.M. 0000-0002-7796-6511

## Abstract

### Objective

To evaluate the etiological causes, clinical features, and treatment approaches in patients with sixth nerve palsy.

### Material and Methods

The files of 53 patients followed up between January 1999 and May 2016 due to sixth nerve palsy in the strabismus unit of an Education and Research Hospital were reviewed retrospectively. Medical history, age, gender, laterality, etiology, pre-treatment deviation and limitation, treatment modality, and duration of follow-up were evaluated.

### Results

Twenty-eight of 53 patients were male (52.8%), 25 were female (47.2%) and the mean age was  $38.98 \pm 20.74$  years. There were 16 trauma (30.2%), 10 tumors and their surgical removals (18.9%), 8 idiopathic (15.1%), 7 cerebrovascular events (13.2%), 3 congenital causes (5.7%), 3 diabetes, 3 hypertension (5.7%), 3 other causes (5.7%). Mean follow-up time was  $11.4 \pm 7.97$  months. Conservative treatment was applied in 37 patients (69.8%) and surgical treatment

was performed in 16 patients (30.2%). Conservative treatment was performed in 25 patients (47.2%) as occlusion, and prismatic glass in 12 patients (22.6%). No cases were treated with botulinum toxin. Mean follow-up period was longer in the surgical cases than in the conservative approach ( $p < 0.001$ ). Six (60%) of the patients aged 18 years or younger were unilateral and 4 (40%) were bilateral; however, 40 of the adult patients were unilateral (93%) and 3 were bilateral (7%) ( $p = 0.018$ ). Mean follow-up time was  $9.95 \pm 6.04$  months in unilateral cases and  $20.8 \pm 12.5$  months in bilateral cases ( $p = 0.03$ ).

### Discussion

Detailed history, eye examination, neurological examination, radiological imaging and close follow-up are required in all cases, as a significant number of sixth nerve palsies may be due to many diseases threatening life such as trauma and neoplasia. Conservative treatment is required for at least 6 months before surgery, because spontaneous improvement can be seen in most cases during the follow-up and treatment period.

**Keywords:** Abducens nerve palsy, sixth nerve palsy, etiology, paralytic strabismus.

## Giriş

Altıncı sinir felci; dışa bakış kısıtlılığı, içe kayma ve etkilenen tarafta uzağa bakışta artan horizontal diplopi ve anormal baş pozisyonu ile karakterizedir. (1,2) Yıllık insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde 11.3/100 000'dir. (3) Altıncı sinir felci tüm şaşılık olgularının yaklaşık %2.3'ünü oluşturmaktadır. (4) Altıncı sinir çekirdeği ponsa bulunmakta olup ponsan orbitaya uzanan yol boyunca oluşabilecek lezyonlar (pons, orta kafa boşluğu, klivus, Dorello kanalı, kavernöz sinus, fissura orbitalis superior, orbita, dış rektus) sinirin felcine neden olabilir. (5) Altıncı sinir felci etiolojisinde yaşamı tehdit eden sorunlar olabildiği gibi nedeni bilinmeyen veya mikrovasküler sebepler de rol oynayabilmektedir. (6) Travma, vaskülopati, diyabet, hipertansiyon, neoplaziler, multipl skleroz, serebrovasküler olaylar, anevrizma, iskemi, enflamasyon, enfeksiyon, beyin cerrahi girişimleri, nedeni bilinmeyen, doğumsal olarak ya da diğer nörolojik belirti ve bulgularla akut sinir felci oluşabilir. (7-10) Etiyolojinin belirlenmesi ve muhtemel etiyojilere yönelik ne tür araştırmaların yapılması gerekliliği konusunda öykü, hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın amacı, altıncı sinir felci tanısı ile takip edilen hastaların verilerini geriye dönük olarak inceleyerek etiyojoloji, klinik özellikler ile tedavi yaklaşımlarını değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz şaşılık biriminde Ocak 1999 - Mayıs 2016 tarihleri arasında altıncı sinir felci nedeni ile takip edilen hastaların verilerinden öykü, yaş, cinsiyet, uygulanan tedavi şekli, lateralite, etiyojoloji, tedavi öncesi kayma ve kısıtlılık miktarı, tedavi ve takip sonucu kayma ve kısıtlılık miktarı ve takip süresi geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmada Helsinki Deklarasyonu'na sadık kalındı, çalışma için etik kurul onayı alındı. Tüm olgulara ait verilerle tanımlayıcı istatistik yapıldı. Daha sonra tedavi şekline göre konservatif tedavi edilenler (takip ve gereğinde kapama, prizmatik cam) ve cerrahi uygulananlar, yaşa göre 18 yaş ve altı ile 18 yaş üzeri olanlar, lateraliteye göre tek taraflı ve çift taraflı olanlar şeklinde alt gruplar oluşturuldu ve veriler karşılaştırıldı.

Horizontal bakış yönlerindeki hareket kısıtlılığı 0 ile -4 arasında derecelendirildi (0: normal, -1: %25'e kadar

kısıtlılık, -2: %25 - %50 arası kısıtlılık, -3: %50-%75 arası kısıtlılık, -4: %75'den fazla kısıtlılık). Kayma miktarı, prizma örtme testi ile diyoptri (dpt) olarak ölçüldü. Kontrol muayenelerinde göz hareketlerinde kısıtlılık ve kayma miktarı kontrol edildi. En az 6 aylık takip süreci sonrasında kendiliğinden düzelmeyen, diplopsi devam eden ve göz hareketlerinde belirgin kısıtlılık olan olgulara cerrahi tedavi planlandı. Cerrahi tedavi planlanırken dış rektus kasına güç oluşturma testi uygulandı. Eğer kas fonksiyonu iyiye (normalin %50'si ve üzeri) içe kayma miktarına göre ya sadece felçli göze iç rektus geriletmesi + dış rektus rezeksiyonu ya da her iki göze iç rektus geriletmesi uygulandı. Dış rektus fonksiyonu normalin yarısından az olduğu olgularda ise transpozisyon cerrahisi (vertikal rektusların dış rektus insersiyonu yerine tam tendon transpozisyonu ve iç rektusa geriletme) uygulandı. Tüm cerrahiler genel anestezi altında yapıldı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 16.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli olmayan değerler sayı ve yüzde olarak, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart deviasyon (SD), normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ortanca (minimum - maksimum) olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin grup karşılaştırmasında normal dağılıma uymadıkları için Mann Whitney-U testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altı anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

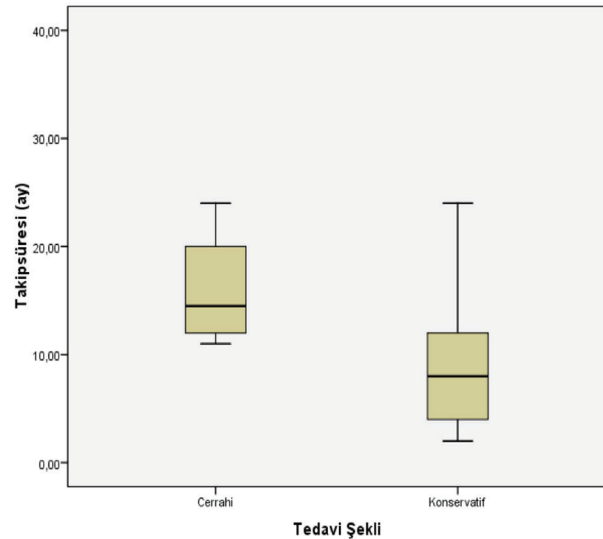
Altıncı sinir felci tanısı konulan 53 hastanın 59 gözü çalışmaya alındı (Tablo 1). Hastaların 28'i (%52.8) erkek, 25'i (%47.2) kadın olup yaş ortalamaları  $38.98 \pm 20.74$  yıl idi. Hastaların 18'inde (%34) sağ göz, 29'unda (%54.7) sol göz, 6'sında (%11.3) her iki gözde tutulum saptandı. Ortalama takip süresi  $11.4 \pm 7.97$  ay idi. İlk başvuru anında ortalama kayma miktarı  $23.0 \pm 9.25$  diyoptri (dpt), takip ve tedavi sonu ortalama kayma miktarı  $5.34 \pm 6.73$  dpt olarak ölçüldü. İlk başvuru anında ortalama kısıtlılık miktarı  $-2.03 \pm 0.96$  iken takip sonu ortalama kısıtlılık miktarı  $-0.62 \pm 0.65$  idi.

Etiyolojik neden olarak 16 (%30.2) travma, 10 (%18.9) tümörler ve onların cerrahi çıkarımı, 8 (%15.1) idiyopatik, 7 (%13.2) serebrovasküler olaylar, 3 (%5.7) doğumsal sebepler, 3 (%5.7) diyabet, 3 (%5.7) hipertansiyon, 3 (%5.7) diğer sebepler (1 multipl skleroz, 1 hidrosefali ve 1 opere meningoel) tespit edildi. Hastaların 37'sine (%69.8) konservatif tedavi, 16'sına (%30.2) cerrahi tedavi uygulandı. Konservatif

tedavi olarak 25 hastaya (tüm olguların %47.2'si) takip ve gereğinde kapama, 12 hastaya (tüm olguların %22.6'sı) prizmatik cam uygulandı. Hiçbir olguya botulinum toksini uygulanmadı. Cerrahi tedavi uygulanan hastalardan 7'sine vertikal rektus tam transpozisyonu ve iç rektusa geriletme, 6'sına felçli göze iç rektus geriletmesi ve dış rektus rezeksiyonu ve 3'üne her iki iç rektusa geriletme uygulandı.

### Tedavi şekline göre alt gruplar:

Tüm hastalar cerrahi yapılan olgularla konservatif yaklaşılmalara ayrıldığında, gruplar arasında takip süresi açısından anlamlı fark gözlenirken ( $p<0.001$ ), yaş grupları ( $p=0.35$ ), cinsiyet ( $p=0.38$ ), lateralite ( $p=0.35$ ), tedavi öncesi kayma ( $p=0.15$ ), tedavi sonrası kayma ( $p=0.13$ ), tedavi öncesi kısıtlılık ( $p=0.95$ ) ve tedavi sonrası kısıtlılık ( $p=0.14$ ) açısından anlamlı fark izlenmedi. Cerrahi tedavi yapılan grupta tanıdan cerrahiye kadar geçen takip süresi ortalama  $18.25 \pm 9.29$  ay (minimum 11 ay – maksimum 36 ay) iken konservatif tedavi yapılan olgularda takip süresi ortalama  $8.43 \pm 5.09$  ay (minimum 2 – maksimum 24 ay) idi (Resim 1).



**Resim 1:** Tedavi şekline göre takip sürelerinin karşılaştırılması. Cerrahi tedavi uygulananlarda takip süreleri konservatif yaklaşılmalara göre anlamlı şekilde uzundu ( $p<0.001$ ).

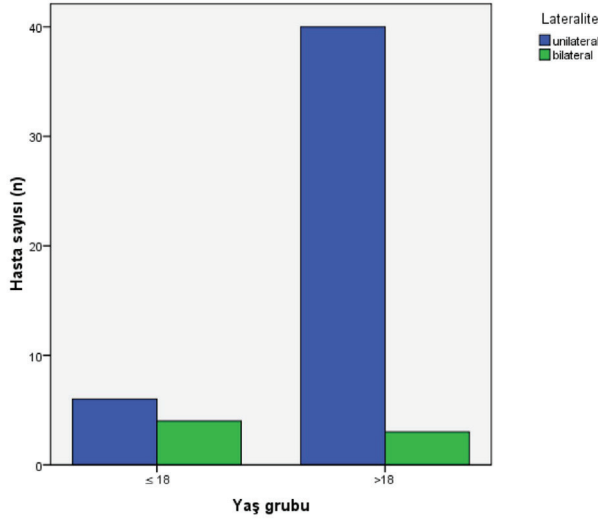
### Hasta yaşına göre alt gruplar:

Tüm hastalar 18 yaş ve altı ile 18 yaş üzeri olarak ayrıldığında, olguların %18.9'u ( $n=10$ ) 18 yaş ve altında, %81.1'i ( $n=43$ ) ise 18 yaş ve üstünde idi. Gruplar arasında lateralite açısından anlamlı fark gözlenirken ( $p=0.018$ ); cinsiyet ( $p=0.35$ ), tedavi şekli ( $p=0.35$ ), takip süresi ( $p=0.28$ ), tedavi öncesi kayma ( $p=0.06$ ), tedavi sonrası kayma ( $p=0.06$ ), tedavi öncesi kısıtlılık ( $p=0.35$ ) ve tedavi sonrası kısıtlılık ( $p=0.65$ ) açısından



anlamli fark izlenmedi. On sekiz yaş ve altı grubun 6'sı (%60) tek taraflı, 4'ü (%40) çift taraflı iken erişkin olguların 40'ı tek taraflı (%93), 3'ü çift taraflı (%7) olarak gözlemlendi (Resim 2).

#### Lateraliteye göre alt gruplar:



**Resim 2:** Yaş gruplarına göre lateralitenin karşılaştırılması. Gruplar arasında lateralite açısından anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.018$ ).

Tüm hastaların %13.2'si çift taraflı ( $n=7$ ), %86.8'i ( $n=46$ ) tek taraflı idi. Gruplar arasında yaş grupları ( $p=0.018$ ), takip süresi ( $p=0.03$ ), tedavi öncesi kayma ( $p=0.012$ ), tedavi sonrası kayma ( $p=0.015$ ) açısından anlamlı fark gözlenirken; yaş ( $p=0.19$ ), tedavi şekli ( $p=0.35$ ), cinsiyet ( $p=0.07$ ), etiyoloji ( $p=0.77$ ), tedavi öncesi kısıtlılık ( $p=0.41$ ), tedavi sonrası kısıtlılık ( $p=0.12$ ) açısından anlamlı fark izlenmedi. 18 yaş ve altı hastaların %40'ı ( $n=4$ ) çift taraflı, 18 yaş üzeri hastaların %7'si ( $n=3$ ) çift taraflı idi. Tek taraflı grubun ortalama yaşı  $40.43 \pm 20.07$  iken çift taraflı grubun ortalama yaşı  $29.42 \pm 24.17$  idi. Tek taraflı grubun ortalama takip süresi  $9.95 \pm 6.04$  ay iken, çift taraflı grubun ortalama takip süresi  $20.8 \pm 12.5$  ay idi. Tek taraflı olgularda tedavi öncesi kayma miktarı ortalama  $21.6 \pm 8.07$  dpt, tedavi sonrası kayma miktarı ortalama  $4.02 \pm 4.82$  dpt iken; çift taraflı grupta tedavi öncesi kayma miktarı ortalama  $32.15 \pm 11.85$  dpt, tedavi sonrası kayma miktarı ortalama  $14.0 \pm 10.81$  dpt idi.

#### Tartışma

Çalışmamızda altıncı sinir felci etiyojisinde en sık %30.2 ile travma ve %18.9 ile tümörler ve onların cerrahi çıkarımını gözlemledik. Diğer nedenler ise sırasıyla nedeni bilinmeyen, serebrovasküler olaylar, doğumsal sebepler, diyabet, hipertansiyon, multipl

skleroz, hidrosefali ve opere meningesel olarak sıralandı. Kargı ve ark. 50 vakalıklı altıncı sinir paralizisi serisinde en sık sebepleri travma, vasküler hastalıklar ve diğer nedenler olarak bildirmiştir. (9) Patel ve ark. 137 yeni tanılı altıncı sinir felci serisinde sırasıyla belirlenemeyen sebepler, hipertansiyon, hipertansiyon ile birlikte diyabet, travma, multipl skleroz, neoplazm, diyabet, serebrovasküler olaylar, beyin cerrahisi sonrası, anevrizma ve diğerleri olarak bildirmişlerdir. (3) Özbek ve ark. 29 vakalıklı çocuk altıncı kraniyel sinir felci serisinde en sık sebep olarak tümörler bildirmişlerdir. (10) Yüzbaşıoğlu ve ark.'nın 58 vakalıklı çalışmasında altıncı sinir felcinde en önemli etiyojileri %53.4 travma, %15.5 nedeni belirlenemeyen olgular, %13.8 doğumsal olgular, %6.9 vasküler nedenler olarak saptanmıştır. (6) Lee ve ark. altıncı sinir felci olan 75 çocuk serisinde tümörler ve onların cerrahi çıkarımları %45 ile en sık sebep iken tümoral sebepli olmayan kafa içi basınç artışı %15, travma %12, doğumsal %11, enflamatuar %7, diğer %5 ve nedeni bilinmeyen %5 gözlenmiştir. (11) Park ve ark.'nın 108 vakalıklı serisinde altıncı sinir felcinde en sık etiyojik neden olarak vasküler patolojileri %31.1 olarak bildirirken bunu sırayla travma, belirlenemeyen sebepler, diğer sebepler, neoplazm ve anevrizma takip etmiştir. (12) Farklı çalışmalarda altıncı sinir felci etiyojisinde benzerlik olsa da sıklık sırasındaki farklılıkların hasta gruplarındaki yaş farklılıkları ile çalışmaların nörooftalmoloji birimi veya nöroloji kliniği takibinde olmalarına bağlanabilir. Çalışmamızda travmalar ile tümörler ve onların cerrahi çıkarımları altıncı sinir felci sebeplerinin yarısını oluşturduğu görüldü. Bu sebeple akut altıncı sinir felci olgularının tümünde manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve ayrıntılı nörolojik değerlendirme önermekteyiz. Lyons ve ark. altıncı sinir felci olgularının büyük çoğunluğuna ve özellikle komşu kafa çifti sinir felçlerinin eşlik ettiği durumlarda tümör riski olduğundan erken radyolojik görüntüleme, dikkatli öykü ve klinik muayene önermişlerdir. (13) Tamhankar ve ark. da oküler motor sinir felçlerinde önemli oranda yapısal lezyonlar izlenebileceğinden hastaların yaşına bakılmaksızın oküler motor sinir felçlerinde tanı anında kontrastlı MR görüntüleme önermişlerdir. (7) Bazı araştırmacılar 50 yaşın üzerinde, diyabet ve hipertansiyon gibi vaskülopatik risk faktörlerine sahip izole altıncı sinir felci hastalarında mikrovasküler etiyoji muhtemel olduğu için görüntüleme yapılmadan konservatif olarak 3 ay takip önerse de Warwar ve ark. diyabetik ve hipertansif olan 68 yaşında altıncı sinir felçli bir hastanın hipofiz makroadenomu kanamasına bağlı olarak günler içerisinde öldüğünü bildirmiş ve güçlü vaskülopatik hikayede dahi acil görüntüleme yapılması gerektiğini önermişlerdir. (1,14) Bendszus ve ark.'nın prospektif 43 olguluk akut altıncı sinir felci serisinde tüm hastalara MR görüntüleme yapılmış ve

vakaların %63'ünde altıncı sinir felciyle ilişkili lezyon, %49'unda ise tümör veya tümör benzeri lezyon saptanmış ve yine vasküler risk faktörleri olan olgularda dahi MR görüntüleme önerilmiştir. (15)

Çalışmamızda hastaların çoğunluğunun (%69.8) takip ve gereğinde kapama ya da prizmatik cam ile ortalama 8 aylık takip süresinde düzeldiği görüldü. Merino ve ark. 15 çocuk altıncı sinir olgusunun %80'inin konservatif tedavi sonucu düzeldiğini bildirmiştir. (16) Altıncı sinir felci tedavisinde konservatif bekleme süresince tek taraflı kapama, prizmalar veya iç rektus kasına botulinum toksin A enjeksiyonu uygulanabilir. (6) Kapama tedavisi diplopi şikâyetini geçici olarak azaltmada etkili ve basit bir yöntemdir. Prizmalar küçük seviyeli kaymalarda diplopi şikâyetini önlemek amacıyla uygulanabilir. (1) Botoks, küçük seviyeli kaymaları düzeltmede ve antagonist iç rektus kontraksiyonunu engellemek amacıyla uygulanabilir. (1) Ancak çalışmamızda hiçbir olgumuza botulinum toksini uygulamadık. Bunun sebepleri ilaç temininin zor olması, hastalar tarafından kabul görmemesi ve literatürde altıncı sinir felci tedavisinde botulinum enjeksiyonu etkinliğiyle ilgili farklı sonuçların bulunmasıdır. Hung ve ark. 33 vakalık akut altıncı sinir felci serisinde botoks uygulanan hastalarda iyileşme oranını (%64.3) konservatif takip edilenlere göre (%26.3) anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiş olsa da, Holmes ve ark.'nın 84 vakalık çok merkezli prospektif serisinde botoks uygulaması ile konservatif takip edilenler arasında başarı oranı açısından fark izlenmemiştir (botoks %73, konservatif takip %71). (17,18) Holmes ve ark.'nın diğer bir çalışmasında tek başına botoks tedavisi ya da cerrahi ile kombine botoks tedavisinin başarıyı arttırmadığı gösterilmiştir. (19) Kerr ve Hoehn beyin tümörü nedeniyle altıncı sinir felci gelişen 19 çocuk olgunun takibinde botoks tedavisi ile konservatif takip arasında iyileşme oranı açısından fark olmadığını bildirmiştir (botoks %22, takip %20). (20) Botoks uygulamasının pitozis, hipertropeya, subkonjonktival hemoraji, glob perforasyonu, etki oluşmaması gibi komplikasyonları da diğer dezavantajları olarak sayılabilir. (1)

Takip sonucu iyileşme görülmeyen olgularda dış rektus felcinin derecesine ve iç rektus kasındaki kontraktürün derecesine göre cerrahi önerilmektedir. (6) Çalışmamızda hastaların %30.2'sinde ortalama 18 aylık takip sonucunda kayma miktarında düzelme olmadığı için ve diplopi şikâyeti devam ettiğinden cerrahi tedavi uygulandı. Altıncı sinir felcinde olguların büyük kısmında tam iyileşme görülebildiğinden cerrahi tedavi klinik tablonun başlangıcından itibaren en az altı ay süre ile geciktirilmesi önerilmektedir. (6) Cerrahi planı dış rektusun felcinin derecesine ve iç rektus kasındaki kontraktürün derecesine göre yapılır. (6)

Hafif dış rektus parezisinde (-1 kısıtlı) ipsilateral iç rektus gerilemesi veya iki taraflı iç rektus gerilemesi yapılabilir. (1,6) Orta seviyeli parezilerde (-2 kısıtlı) genellikle ipsilateral paretik dış rektus rezeksiyonu ve antagonisti iç rektus gerilemesi gereklidir. (1,6) Dış rektus fonksiyonunun az olduğu şiddetli altıncı sinir felcinde (-3/-4 kısıtlı) transpozisyon prosedürleri endikedir. (1,6) Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan hastalardan 7'sine vertikal rektus tam transpozisyonu ve iç rektusa gerileme, 6'sına felçli göze iç rektus gerilemesi ve dış rektus rezeksiyonu ve 3'üne her iki iç rektusa gerileme uygulandı. Leiba ve ark. tam tendon transpozisyonu ve iç rektusa botulinum toksini uyguladıkları kronik altıncı sinir felci olan hastalarının %59'unda primer pozisyonda 10 PD ve altında kayma sağladıklarını bildirmişlerdir. (21) Yüzbaşıoğlu ve ark.'nın çalışmasında cerrahi tedavi uygulanan hastalarda başarı oranı %68.8 olarak bulunmuştur. (6) Holmes ve ark. 6 aydan uzun süredir var olan kronik altıncı sinir felci olgularında 6 aylık takip sonunda konservatif takip edilenlerde %15 başarı, botoks yapılanlarda %10 başarı, cerrahi yapılanlarda %39 başarı, botoks ve cerrahi yapılanlarda %25 başarı bildirmişlerdir. (19)

Çalışmamızda altıncı sinir felçlerinin %13.2'si çift taraflı, %86.8'i tek taraflı idi. Çift taraflı olan olgularda yaş ortalamasının daha genç olduğu, ortalama takip süresinin daha uzun olduğu, tedavi öncesi ve sonrası kayma miktarının daha fazla olduğu görüldü. Holmes ve ark.'nın 33 akut altıncı sinir felci olgusunu içeren çalışmasında kendiliğinden düzelme oranının %73 olduğunu, bu oranın tek taraflı felçlerde (başarı oranı %84) çift taraflılara göre (başarı oranı %38) daha yüksek olduğunu bildirilmiştir. (22) Mutyala ve ark. travmatik altıncı sinir felcinde 6 ayda kendiliğinden düzelme oranının tek taraflı olgularda %27, iki taraflı olgularda %12 olduğunu bildirmişlerdir. (23) Bizim sonuçlarımız da çift taraflı tutulumun daha kötü prognostik faktör olduğunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, altıncı sinir felçlerinin önemli bir kısmı travma ve neoplazi gibi hayati öneme haiz pek çok hastalık sebebiyle olabileceğinden ayrıntılı anamnez ve muayene, nörolojik muayene, MR görüntüleme ve yakın takibi gerekmektedir. Takip ve tedavi sürecinde olguların çoğunda zamanla kendiliğinden düzelme olabileceğinden cerrahi öncesi en az 6 ay konservatif yaklaşım gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. O'Donnell TJ, Buckley EG. Sixth nerve palsy. Compr Ophthalmol Update. 2006;7:215-21.
2. Bayramlar H, Aydın E, Totan Y, Dağlıoğlu MC, Erten A. En Sık Paralitik Şaşılık Hangisi? Abdusens Felci mi? Yoksa Troklearis mi?

3. Patel SV, Mutyala S, Leske DA, Hodge DO, Holmes JM. Incidence, associations, and evaluation of sixth nerve palsy using a population-based method. *Ophthalmology*. 2004;111(2):369-75.
4. İlhan B, Şener EC, Sema O, Akman AA, Babuccu S, Sanaç AŞ. Şaşılık Hastalarının Klinik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 1997;6(2):115-8.
5. Ozdemir M, Garipardic M. Benign isolated abducens nerve palsy: A case report. *European Journal of General Medicine*. 2010;7(2):220-222.
6. Yüzbaşıoğlu S, Somer D, Doğan E, Çınar FGY, Akkaya ZY, Örneş F. Altıncı Sinir Felci Olgularında Etiyoloji, Klinik Bulgular ve Tedavi Yaklaşımımız. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2014;23(1):19-25.
7. Tamhankar MA, Volpe NJ. Management of acute cranial nerve 3, 4 and 6 palsies: role of neuroimaging. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2015;26(6):464-8.
8. Patel SV, Holmes JM, Hodge DO, Burke JP. Diabetes and hypertension in isolated sixth nerve palsy: a population-based study. *Ophthalmology*. 2005;112(5):760-3.
9. Kargı ŞH, Koç F, Özal H, Fırat E. Paralitık Şaşılıklarda Etiyolojik Faktörler. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2001;10(1):1-7.
10. Özbek Z, Berk AT, Hızlı T, Akman F. Çocuklarda Okülomotor, Troklear ve Abdusens Sinir Felçleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2003;12(3):139-44.
11. Lee MS, Galetta SL, Volpe NJ, Liu GT. Sixth nerve palsies in children. *Pediatric neurology*. 1999;20(1):49-52.
12. Park U, Kim S, Hwang J, Yu Y. Clinical features and natural history of acquired third, fourth, and sixth cranial nerve palsy. *Eye*. 2008;22(5):691-6.
13. Lyons C, Godoy F, ALQahtani E. Cranial nerve palsies in childhood. *Eye*. 2015;29(2):246-51.
14. Warwar RE, Bhullar SS, Pelstring RJ, Fadell RJ. Sudden death from pituitary apoplexy in a patient presenting with an isolated sixth cranial nerve palsy. *Journal of Neuro-ophthalmology*. 2006;26(2):95-7.
15. Bendszus M, Beck A, Koltzenburg M, Vince G, Brechtelsbauer D, Littan T, Urbach H, Solymosi L. MRI in isolated sixth nerve palsies. *Neuroradiology*. 2001;43(9):742-5.
16. Merino P, de Liano PG, Villalobo JMC, Franco G, de Liaño RG. Etiology and treatment of pediatric sixth nerve palsy. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2010;14(6):502-5.
17. Hung H, Kao L, Sun M. Botulinum toxin treatment for acute traumatic complete sixth nerve palsy. *Eye*. 2005;19(3):337-41.
18. Holmes JM, Beck RW, Kip KE, Droste PJ, Leske DA, Group PEDI. Botulinum toxin treatment versus conservative management in acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2000;4(3):145-9.
19. Holmes JM, Leske DA, Christiansen SP. Initial treatment outcomes in chronic sixth nerve palsy. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2001;5(6):370-6.
20. Kerr NC, Hoehn MB. Botulinum toxin for sixth nerve palsies in children with brain tumors. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2001;5(1):21-5.
21. Leiba H, Wirth GM, Amstutz C, Landau K. Long-term results of vertical rectus muscle transposition and botulinum toxin for sixth nerve palsy. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2010;14(6):498-501.
22. Holmes JM, Droste PJ, Beck RW. The natural history of acute traumatic sixth nerve palsy or paresis. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 1998;2(5):265-8.
23. Mutyala S, Holmes JM, Hodge DO, Younge BR. Spontaneous recovery rate in traumatic sixth-nerve palsy. *American journal of ophthalmology*. 1996;122(6):898-9.

## THE EFFECT OF RADIOTHERAPY TECHNIQUE ON CAROTID ARTERY DOSE IN PATIENTS WITH EARLY STAGE GLOTTIC LARYNX CANCER

ERKEN EVRE GLOTTİK LARENKS KANSERLİ HASTALARDA RADYOTERAPİ TEKNİĞİNİN KAROTİS ARTER DOZU ÜZERİNE ETKİSİ

Beyza ŞİRİN ÖZDEMİR<sup>1</sup>, Zeynep Rukiye Özge CAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey

<sup>2</sup>Department of Radiology, Akdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey

**Cite this article as:** Sirin Ozdemir B, Can RO. The Effect of Radiotherapy Technique on Carotid Artery Dose in Patients with Early Stage Glottic Larynx Cancer. Med J SDU 2021; 28(1): 15-22.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı, erken evre glottik larenks kanser tanılı hastalarda iki radyoterapi (RT) tekniğinin karotis arter dozları açısından karşılaştırılmasıdır.

#### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, 10 erken evre (T1 / 2) glottik larenks kanser tanılı hastayı dahil ettik. Her bir hasta için hem yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) hem de 3 boyutlu konformal radyoterapi (3BKRT) tedavi planları hazırlandı. Tüm hastalar için tedavi volümleri (CTV, PTV) oluşturuldu. Tüm larinks, gerçek ve yalancı vokal kordlar, anterior-posterior komissürler, aritenoidler, aryepiglottik kıvrımlar, subglottik bölge dahil edilecek şekilde klinik hedef volüm (CTV) oluşturuldu. PTV'ye 28 -29 fraksiyonda (fraksiyon başına 225 cGy) 6300-6525 cGy doz tanımlandı. Planlanan hedef volümü (PTV) oluşturmak için, tüm yönlerde CTV'ye 5 mm eklenirken, karotis arter ve spinal kordu korumak adına posterolateral yönde 3 mm'lik marj verildi. Spinal kord ve karotis arterler kritik organlar (OAR) olarak konturlandı. Hedef hacim dozları, OAR hacimleri, homojenlik indeksi (HI), konformite indeksi (CI) karşılaştırıldı.

#### Bulgular

3BKRT'ye kıyasla YART, karotis arterde yüksek doz hacimlerini (V30, V35, V50) belirgin olarak düşürürken ( $p < 0.001$ ), düşük doz hacimleri (V10) her iki teknikte de yüksek seyretti. Her iki teknikte de CI benzer olup (0.9 vs. 0.9,  $p = 0.3$ ), HI 3BKRT'de daha iyiydi (0.1 vs. 0.08,  $p < 0.001$ ). Spinal kord maksimum dozları 3BKRT'de daha düşüktü (18 Gy vs. 44Gy).

#### Sonuç

IMRT, T1 / T2 glottik kanserli hastalarda karotis arterin korunması açısından üstün bir RT tekniğidir.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoterapi, glottik laringeal kanser, karotis arter, 3BKRT, IMRT

#### Abstract

#### Objective

The aim of this study was to compare two radiotherapy (RT) techniques in early-stage glottic laryngeal cancer patients in terms of radiotherapy doses to which the carotid artery was exposed.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: beyza@akdeniz.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 23.09.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 20.12.2019

ORCID IDs of the authors: B.Ş.Ö. 0000-0001-9724-7875; Z.R.Ö.C. 0000-0003-3460-8746

## Material and Methods

In this study, we included 10 early-stage (T1/2) glottic larynx cancer patients. Both intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and 3-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) treatment plans were prepared for each patient. Treatment volumes (CTV, PTV) were created for all patients. The entire larynx was described as CTV to include both false and true vocal cords, anterior-posterior commissures, arytenoids, aryepiglottic folds, subglottic region. The prescription dose was 6300-6525 cGy in 28 -29 fractions (225 cGy per fraction) to the PTV. For planning target volume (PTV), while 5-mm was added to CTV in all directions, 3-mm margin was given to protect the carotid artery and spinal cord posterolaterally. Spinal cord and carotid artery were contoured as the organs at risk (OAR). The doses of the target volumes, the OAR volumes, the homogeneity index (HI), conformity index (CI) were compared.

## Introduction

Laryngeal cancer is the most common cancer of the head and neck region. Laryngeal cancers account to around 2% of all cancer cases in the world (1). The incidence in Turkey is 2.6%. It is among the top ten most common cancers in men due to the higher frequency of tobacco and alcohol use (2). There is also an increased risk in former smokers (3). The larynx is divided into three anatomic regions: the supraglottis, glottis, and subglottis. Glottic, supraglottic and subglottic cancers represent approximately two-thirds, one-third and two percent of laryngeal cancers, respectively (4).

Glottic laryngeal cancers are usually diagnosed at early stage (T1N0M0, T2N0M0). The pattern of lymphatic-hematogenous spread is extremely rare because the glottic region is relatively poor in lymphatic and vascular vessels (5, 6).

For early-stage (stage I-II) laryngeal cancer, definitive radiation therapy (RT) and larynx-sparing surgery (transoral laser surgery and open partial laryngectomy) generally offer equivalent local tumor control and survival. The optimal treatment maximizes both survival outcomes and functional consequences considering the importance of maintaining the function of the larynx (voice, swallowing, and airway protection and patency) (7, 8). RT is a primary treatment approach for stage I laryngeal cancer and the local control rate is 84 - 95%. During RT, it is necessary to protect critical organs and healthy tissue as much as possible while giving the sufficient tumor dose to target for local con-

## Results

IMRT in comparison to 3DCRT significantly reduced the high-dose volumes (V30, V35, V50) of carotid artery ( $p < 0.001$ ). However, the V10 parameter did not significantly decrease in any technique. CI was similar (0.9 vs. 0.9,  $p = 0.3$ ) compared to 3DCRT. However, HI was significantly improved with 3DCRT (0.1 vs. 0.08,  $p < 0.001$ ). The maximum dose of spinal cord was lower in 3DCRT compared to IMRT (18 Gy vs. 44Gy).

## Conclusion

IMRT is a RT technique in patients with T1/T2 glottic cancer in terms of protecting carotid artery.

## Keywords

Radiotherapy, glottic laryngeal cancer, carotid artery, 3DCRT, IMRT

trol. Tumor control is closely related to the dose given to the target volume. Therefore, the dose should be given at the correct rate and with the appropriate RT technique (9, 10). Various RT techniques have certain advantages. For instance, 3D-CRT is used in order to provide better dose distribution with computerized imaging, while IMRT and the Volumetric Arc Therapy Technique (VMAT) are used in order to produce better solutions in complex geometric structures (11).

Increased incidences of stroke and other cerebrovascular events have been reported in patients who have survived over 10 years since undergoing treatment for early-stage glottic cancer. In particular, the risk of ischemic stroke increases 10-fold in patients undergoing traditional RT for early-stage glottic cancer if younger than 60 years of age. As such, the dose administered to the carotid artery during RT is an important parameter of patient outcome in early-stage glottic cancer (12, 13).

In the present study, we compared 3DCRT and IMRT in terms of their dosimetric characteristics for early-stage glottic laryngeal cancer. We aimed to investigate the dose suffered by critical organs and especially the carotid artery in patients with early-stage glottic laryngeal cancer.

## Materials and Methods

In this study, we included 10 early-stage (T1/2) glottic larynx cancer patients treated and followed between January 2017 and May 2018.

The current study was conducted according to the principles put forth by the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice guidelines.

All patients underwent computed tomography (CT) (2.5-mm slice thickness) after being immobilized in the supine position using thermoplastic masks. Each patient's CT image dataset was transferred to the treatment planning system (TPS), and the clinical target volume (CTV), planning target volume (PTV), spinal cord, and both carotid arteries were delineated. Whole larynx, including true and false vocal cords, anterior-posterior commissures, arytenoids, aryepiglottic folds and the subglottic region, were contoured as CTV. In patients with T2 stage cancer, the lower border of treatment field was kept wider due to subglottic extension. To prevent irradiation of the spinal cord and carotid, a 3-mm margin was created in the posterolateral and 5-mm margins were used in all other directions. Spinal cord and carotid artery were contoured as organ at risk (OAR).

### Treatment Planning

A total of 10 patients were studied with the 3DCRT technique. Photon energies were as follows: 6 MV for lateral areas, 4 MV for the anterior-posterior (AP) field (Figure 1). The prescribed dose of the anterior commissure and 1/3 anterior of the vocal cord was better provided by the addition of the AP field. All plans were normalized so that 95% of the PTV received 100% of the desired dose.

The same patients' CT slices were used for IMRT planning with 7 angles (Figure 2). 6 MV photon energy was used. All plans were normalized so that 95% of the PTV received 100% of the treatment dose.

We compared 3DCRT and IMRT in terms of their dosimetric characteristics.

### Comparison of Dosimetric Characteristics

Dose-volume histograms (DVHs) for PTV, carotid artery and spinal cord were evaluated for all plans and CI and HI were calculated for each plan.

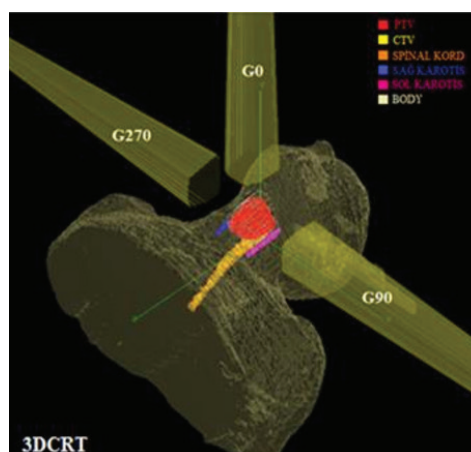
CI is defined as follows (ICRU 62):

$$CI = \frac{TV(95\% \text{ Target volume})}{PTV(Planning \text{ target volume})}$$

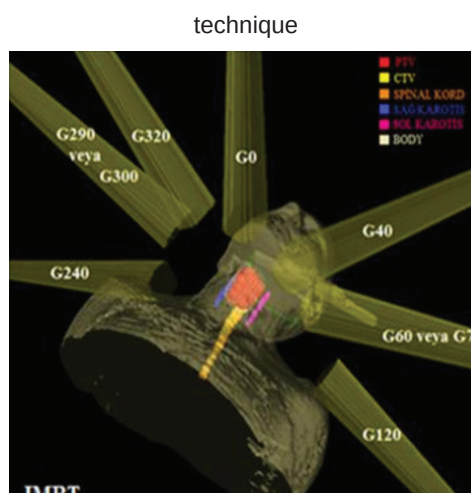
HI is defined as follows (ICRU83):

$$HI = \frac{D_{2\%} - D_{98\%}}{D_{50\%}}$$

IMRT and 3DCRT were planned by using TPS with the Elekta Precise Pencil Beam algorithm. Linear accelerator devices (Synergy Platform model) were used in the treatment. The prescription dose in those with T1 stage cancer was 6300 cGy in 28 fractions (225 cGy per fraction) to the PTV. The prescription dose in those with T2 stage cancers was 6525 cGy in 29 fractions (225 cGy per fraction) to the PTV. TPS datas were analyzed with IBM SPSS v20 program. Mann Whitney U test was used for comparisons and  $p < 0.05$  was considered significant.



**Figure 1**  
AP-lat fields in 3DCRT technique



**Figure 2**  
7 angled fields definition in IMRT

### Results

One female and 9 male patients were included in the study. Six of the patients included in the study were T1 stage and 4 were T2 stage.

**Dose Coverage**

Figure 3 shows the dose distribution of two plans in a patient.

The dose distributions in 3DCRT and IMRT  
Average mean doses for PTV were 6663.4cGy and 6610.3 cGy for the IMRT and 3DCRT plans, respectively. The average maximum and minimum PTV doses were 7230,3 and 5371,5 cGy for IMRT, and 7016,3 and 6065,7 cGy for 3DCRT plans, respectively. No statistically significant differences were observed between mean doses for IMRT vs 3DCRT. However, statistically significant differences were observed for minimum and maximum doses (Table 1).

In 3DCRT plans, the HI value was found to be closer to 0 (Figure 4). This means that the 3DCRT plans resulted in a more homogenous dose distribution. A significant difference in HI was observed between the two planning techniques ( $p < 0.001$ ).

Regarding the CI values, no significant difference was observed between 3DCRT and IMRT planning techniques (Figure 5).

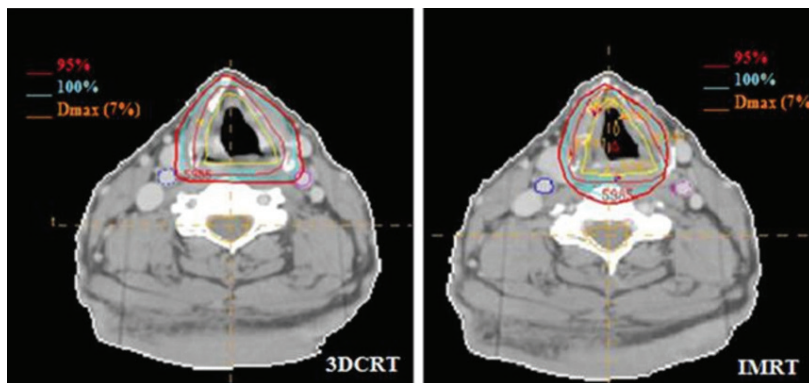
In both planning techniques, the CI value was between 0.9 and 1 (Table 2).

When the T1 and T2 stage patient groups were compared, it was seen that there was a significant difference in PTV and CTV volumes in regard to cancer stage. However, there was no significant difference between the T1 and T2 stages in terms of doses (Tables 3, 4).

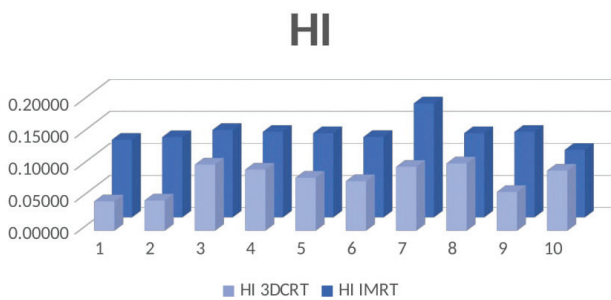
**Carotid Arteries And Spinal Cord**

In 3DCRT plans, PTV and CTV target volumes accounted for 95% of the dose, while the maximum dose of spinal cord (Dmax) did not exceed about 1800 cGy, but it was found that carotid arteries could not be preserved. In the IMRT plan, the target volume of the PTV was 95% of the defined dose, while the Dmax of the spinal cord was approximately 4500 cGy and there was a significant decrease in high-dose volumes of the carotid arteries ( $p < 0.001$ ). (Tables 5)

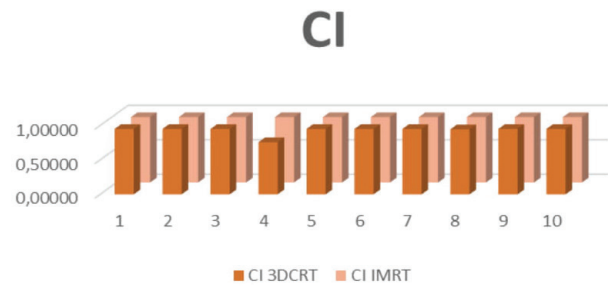
There was a significant decrease in V30, V35, V50 of the carotid artery with the IMRT plans ( $p < 0.001$ ). However, the V10 parameter of the carotid artery did not significantly decrease in any technique. (Table 6)



**Figure 3**  
The dose distributions in 3DCRT and IMRT of a patient



**Figure 4**  
HI in 3DCRT and IMRT techniques



**Figure 5**  
CI in 3DCRT and IMRT techniques

**Table 1** Dmin, Dmax and Dmean values of PTV and CTV target volumes

RT	PTV (cGy)			CTV (cGy)		
	Dmin	Dmax	Dmean	Dmin	Dmax	Dmean
3DCRT	6065,7±68,7	7016,3±76,4	6610,3±53,6	6372,5±48,2	7011,4±76,8	6631,8±56,4
IMRT	5371,5±90,7	7230,3±40	6663,4±44,1	6093,1±110	7163±66,4	6727,8±60,2
<i>p</i>	<0,001	0,027	0,454	0,032	0,162	0,26

**Table 2** HI and CI values of the target volume (mean)

	HI	CI
3DCRT	0,08±0,007	0,9±0,19180
IMRT	0,1±0,006	0,9±0,00001
<i>p</i>	<0,001	0,306

**Table 3** D95 values of PTV and CTV according to stages

STAGE	PTV D95(cGy)		CTV D95(cGy)	
	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT
	T1	6311,1±96	6362,1±99,9	6381±98,7
T2	6589,8±21,5	6579,3±94,3	6634,1±70	6597,3±95
<i>p</i>	0,011	0,033	0,011	0,033

**Table 4** Dmean value for carotid arteries, Dmax value for spinal cord

STAGE	RIGHT CAROTID Dmean(cGy)		LEFT CAROTID Dmean(cGy)		SPINAL CORD Dmax(cGy)	
	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT	3DCRT	IMRT
	T1	5254±666,6	2416,7±310,1	5136,8±653,3	2405,8±317,1	1804,7±231,9
T2	5339±371,6	2640±271,4	5606±431,5	2633,3±284,6	2046,5±284,6	4591,3±70,1
<i>p</i>	0,831	0,201	0,286	0,201	0,286	0,831



**Table 5** Dmax and Dmean values for OARs

	RIGHT CAROTID		LEFT CAROTID		SPINAL CORD
	(cGy)		(cGy)		(cGy)
RT	Dmean	Dmax	Dmean	Dmax	Dmax
3DCRT	5288±171,7	6751,8±76,5	5324,5±189,2	6517,7±232,7	1901,4±81,2
IMRT	2506±95,5	5008,3±112	2496,8±98,3	4972±129	4521,9±82,8
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

**Table 6** Percentages of volumes corresponding to specific doses for carotid artery

	RIGHT CAROTID				LEFT CAROTID			
	(%)				(%)			
RT	V10	V30	V35	V50	V10	V30	V35	V50
3DCRT	97,7±1,2	92,1±2,5	89,8±2,8	71,4±5,4	97,5±1,3	91,9±2,3	89,4±2,5	69,4±7,1
IMRT	97,3±1,2	27,6±3,5	14,7±2,5	0,3±0,1	96,8±1,4	28±3,5	15,5±2,4	0,2±0,1
<i>p</i>	0,518	<0,001	<0,001	<0,001	0,620	<0,001	<0,001	<0,001

## Discussion

Definitive RT has been one of the main treatment options for early-stage (T1 / T2) glottic laryngeal cancer for many years. Compared with surgery, local-regional control rates were similar and acute-chronic complication rates were very low (14, 15).

Khan et al., in their retrospective study involving 141 patients with early-stage laryngeal cancer, emphasized the importance of definitive RT (16). In the study, definitive RT provided excellent LC and cause specific survival for early-stage glottic carcinoma, with excellent voice preservation and minimal long term toxicity. 73% of the patients reported significant improvement, while only 8.5% reported a chronic worsening of their voice. In our hospital, the primary treatment method in patients with T1 / T2 glottic cancer is definitive RT. RT application in early stage glottic laryngeal cancers can be performed with different techniques. In the literature, there are studies comparing different RT techniques in terms of normal tissues and target volumes. The carotid artery is an important structure located in the surroundings of the larynx. Vascular injury due to RT is a late complication. In the literature, the definition of atherosclerosis due to RT was first described in 1959 (17). Vascular changes in patients receiving RT to the head and neck region begin after

6 months (18). In a study evaluating patients undergoing RT with the diagnosis of nasopharyngeal cancer, carotid intima media thickness was shown to increase linearly after RT (19). In addition, the study by Gujral et al. in 2016, indicated that the increase in carotid artery intima media thickness may be an important marker for the detection of radiation-induced atherosclerosis (20).

Gomez et al., compared 3 different techniques (2-dimensional conventional, 3DCRT and IMRT) in patients with early-stage larynx cancer and found that IMRT was superior in terms of mean carotid doses (21). In this study, our first goal was to compare two RT techniques (3DCRT and 7-area IMRT) in terms of carotid artery dose in patients with early-stage glottic laryngeal cancer. As expected and consistent with the literature the carotid artery doses were lower in the IMRT technique.

In the literature, there is no consensus on target volume definitions in carotid artery protective IMRT. In a review, it was reported that the greatest variability was in the definition of CTV, and in most studies, IMRT with three to seven fields were used (22). Similar to our study, the majority of studies in this field did not utilize GTV definitions (12, 23, 24). In most studies, the definition of CTV included the area 1.5 cm below

the vocal cords, arytenoids and subglottic region, while PTV was defined with margins ranging between 2-10 mm (12, 21, 25). In a study which was focused on dose-sparing of carotid arteries without PTV margin, Chatterjee et al. performed planning according to CTV and treatments were performed with IGRT (13). In our study, PTV margin was defined and the patients were treated at IGRT.

The carotid artery behaves like a serial organ and so it is the dose of RT to a particular section of artery that is important (26). The effect of RT dose on the carotid artery in development of radiation-induced atherosclerosis is not clear. However, the incidence of 10-year cerebrovascular event in head and neck cancer patients was reported to increase by 9% when treated with radiotherapy (27). In literature, radiation doses were suggested to be limited to the following maximums: carotid artery <35 Gy (22, 28). However, in the study of Vatanen et al., significant subclinical vascular damage has been observed at total body irradiation doses of 10–12 Gy in long-term survivors of high-risk neuroblastomas (29). Some studies have reported that the stenosis of the carotid artery increases the thickness of the intima-media as the radiation dose increases (26, 30).

Atalar et al compared 3DCRT, IMRT and intensity-modulated arc therapy (IMAT) (31). They found the number of hot spots in IMRT and IMAT was significantly higher than 3DCRT. In our study, the number of hot spots in IMRT was higher than 3DCRT. And accordingly, the HI values were affected. HI value closer to zero indicates a more homogeneous dose distribution within the PTV. As can be understood from the formula HI, a high D2 value moves the result value away from zero and brings it closer to 1 ((D2: Minimum dose which receives 2% of the target volume (maximum dose)). As a result, in our study, 3DCRT plans had a more homogeneous dose distribution. However, 3DCRT plans median V35 and V50 values for carotid arteries were significantly higher than IMRT and IMAT. Rosenthal et al compared conventional planning and IMRT (32). Median carotid V35, V50, and V63 values significantly decreased in IMRT. In our study, the high-dose volumes (V30, V35, V50) were significantly higher than IMRT. Choi et al reported IMRT can significantly decrease the dose of carotid arteries (the median V2, V25, V50) (33). But, in the study, dose volume relationship for carotid artery damage from radiation had not yet been established. They suggested that carotid sparing IMRT could reduce the risk of carotid artery damage. In our study, IMRT in comparison to 3DCRT significantly reduced the high-dose volumes (V30, V35, V50) of the carotid

artery. However, we could not reduce the V10 value of the carotid artery as we wanted in any technique. In our opinion, this is due to the fact that both the MLC thickness is 1 cm and the present TPS. In conclusion, we suggest that the V10 value of the carotid artery is also kept low since the RT dose causing atherosclerosis in the carotid artery is uncertain.

## Conclusion

Considering the frequency of vascular disorders which are not associated with RT, it will be appropriate to examine vital vessels such as the carotid artery with radiological tests before RT application. It is also evident that, for patients at risk (those with high morbidity such as diabetes, high cholesterol, hypertension, cardiovascular disease, etc.), treatment should be planned with the RT technique that has higher dose-sparing ability for vascular structures. Patients should be monitored for local-regional and distant metastases after RT and also cardiovascular controls should be performed.

## References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
2. Cantürk E, Topgül G, Gürler O, Tunç S, Abakay CD, Kurt M, et al. Evre I larinks kanseri tedavisinde 3 ve 5 Alan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (3A-YART, 5A-YART) tekniklerinde karotis arterin dozimetrik olarak karşılaştırılması. *BAUN Fen Bil. Enst. Dergisi*, 2017;19(3):141-6.
3. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000;110(4):593-602.
4. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope.* 2006;116(S111):1-13.
5. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H. Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie.* 2005;84(2):96-100.
6. Marshak G, Brenner B, Shvero J, Shapira J, Ophir D, Hochman I, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(5):1009-13.
7. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, Hirano S, Yamashita M, Tamaki H, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007;127(sup557):62-5.
8. Aaltonen LM, Rautiainen N, Sellman J, Saarilahti K, Mäkitie A, Rihkanen H, et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(2):255-60.
9. Matthiesen C, Herman TDLF, Singh H, Mascia A, Confer M, Simpson H, et al. Dosimetric and radiobiologic comparison of 3 D conformal, IMRT, VMAT and proton therapy for the treatment of early-stage glottic cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2015;59(2):221-8.

10. Potters L, Gaspar LE, Kavanagh B, Galvin JM, Hartford AC, Hevezi JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guidelines for image-guided radiation therapy (IGRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):319-25.
11. Hartford AC, Galvin JM, Beyer DC, Eichler TJ, Ibbott GS, Kavanagh B, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) practice guideline for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Am J Clin Oncol.* 2012;35(6):612-7.
12. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. Carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for early-stage squamous cell carcinoma of the true vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(5):1380-5.
13. Chatterjee S, Guha S, Prasath S, Mallick I, Achari R. Carotid sparing hypofractionated tomotherapy in early glottic cancers: refining image guided IMRT to improve morbidity. *J Cancer Res Ther.* 2013 Jul-Sep;9(3):452-5
14. Chatani M, Matayoshi Y and Masaki N. Radiation therapy for larynx carcinoma: long-term results of stage I glottic carcinoma. *Strahlenther Onkol* 169, 1993; 102-106.
15. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer.* 2004; 100(9):1786-92.
16. Khan MK, Koyfman SA, Hunter GK, Reddy CA, Saxton JP. Definitive radiotherapy for early (T1-T2) glottic squamous cell carcinoma: a 20 year Cleveland Clinic experience. *Radiat Oncol.* 2012;7(1):193.
17. Thomas E, Forbus WD. Irradiation injury to the aorta and the lung. *AMA Arch Pathol.* 1959 Mar;67(3):256-63.
18. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol.* 1994;12(3):627-42.
19. Huang TL, Hsu HC, Chen HC, Lin HC, Chien CY, Fang FM, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013 Nov 7;8:261.
20. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Hooper J, Senior R, et al. Carotid intima-medial thickness as a marker of radiation-induced carotid atherosclerosis. *Radiother Oncol.* 2016 Feb;118(2):323-9.
21. Gomez D, Cahlon O, Mechalakos J, Lee NJRo. An investigation of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and 3D-conformal radiation therapy for early stage larynx cancer. *Radiat Oncol.* 2010 Aug 26;5:74.
22. Gujral DM, Long M, Roe JW, Harrington KJ, Nutting CMJCO. Standardisation of Target Volume Delineation for Carotid-sparing Intensity-modulated Radiotherapy in Early Glottis Cancer. 2017;29(1):42-50.
23. Osman SO, Astreinidou E, Levendag PC, Heijmen BJ. Impact of geometric variations on delivered dose in highly focused single vocal cord IMRT. *Acta Oncol.* 2014 Feb;53(2):278-85.
24. Sert F, Karakoyun-Celik O, Esassolak MA. Can carotid-sparing radiotherapy approaches replace with conventional techniques for the patients with T1 glottic larynx cancer? *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2012 Sep-Oct;22(5):267-74.
25. Osman SO, Astreinidou E, de Boer HC, Keskin-Cambay F, Bredveld S, Voet P, et al. IMRT for image-guided single vocal cord irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):989-97.
26. Gujral DM, Chahal N, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Radiation-induced carotid artery atherosclerosis. *Radiother Oncol.* 2014; 110(1):31-8.
27. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, Giordano SH, Garden AS, Woodward WA, et al. Cerebrovascular disease risk in older head and neck cancer patients after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:5119-25.
28. Martin JD, Buckley AR, Graeb D, Walman B, Salvian A, Hay JH. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63(4):1197-205.
29. Vatanen A, Sarkola T, Ojala TH, Turanlahti M, Jahnukainen T, Saarinen-Pihkala UM et al. Radiotherapy-related arterial intima thickening and plaque formation in childhood cancer survivors detected with very-high resolution ultrasound during young adulthood. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62:2000-2006)
30. Gianicolo ME, Gianicolo EA, Tramacere F, Andreassi MG, PortaturiM. Effects of external irradiation of the neck region on intima media thickness of the common carotid artery. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010; 8:8.
31. Atalar B, Gungor G, Caglar H, Aydin G, Yapici B, Ozyar E. Use of volumetric modulated arc radiotherapy in patients with early stage glottic cancer. *Tumori.* 2012 May-Jun;98(3):331-6.
32. Rosenthal DI, Fuller CD, Barker Jr JL, Mason B, Garcia JA, Lewin JS, et al. Simple carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy technique and preliminary experience for T1-2 glottic cancer. 2010;77(2):455-61.
33. Choi HS, Jeong BK, Jeong H, Song JH, Kim JP, Park JJ, et al. Carotid sparing intensity modulated radiotherapy on early glottic cancer: preliminary study. *Radiat Oncol J.* 2016 Mar;34(1):26-33.

## COMPARISON OF FREEZE-DRIED BONE ALLOGRAFTS AND DEMINERALIZED BONE MATRIX COMBINATION TO ALLOGRAFTS IN PATIENTS WITH BENIGN CYSTIC LESIONS AND NONUNIONS

BENİGN KİSTİK LEZYONLARI VE KAYNAMA YOKLUĞU OLAN HASTALARDA DONDURULARAK KURUTULMUŞ KEMİK ALLOGREFTLERİ İLE DEMİNERALİZE KEMİK MATRİKS KOMBİNASYONUNUN ALLOGREFTLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

İbrahim ETLİ<sup>1</sup>, Nevzat DABAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Antalya Training and Research Hospital, Orthopedics and Traumatology Clinic / Antalya / Turkey

<sup>2</sup>19 Mayıs University Faculty of Medicine Department of Orthopedics and Traumatology / Samsun / Turkey

**Cite this article as:** Etlı İ, Dabak N. Comparison of Freeze-dried Bone Allografts and Demineralized Bone Matrix Combination to Allografts in Patients with Benign Cystic Lesions and Nonunions. Med J SDU 2021; 28(1): 23-29.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı, kaynama yokluğu görülen ve benign kistik lezyonu olan olgularda, kortikospongioz kurutulup dondurulmuş allogreft (AG) ile Demineralize Kemik Matriks (DBM) kombinasyonunun uygulandığı hastalar ile yalnız AG uygulanan hastaların klinik ve radyolojik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak planlanan bu çalışmaya kırık sonrası kaynama yokluğu gelişen (nonunion) ve benign kistik lezyonu olan, operasyon sırasında DBM ve/veya allogreft kullanılan ve radyolojik ve klinik takibi yapılan hastalar alındı. Benign kistik lezyonu olan hastalar Grup I'e, nonunion tanısı alan hastalar Grup II'ye dahil edildi. Grup I ve Grup II hastalar kullanılan greft türlerine göre A ve B olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. DBM-AG uygulanan hastalar A grubuna, sadece AG uygulanan hastalar ise B grubuna alındı. Greftin görünümü ve kaynama potansiyelini için, Goldberg'in radyolojik değerlendirme skalası kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya 101 hasta alındı. Grup I'e 48 hasta, grup II'ye 53 hasta alındı. Grup IA ve Grup IB karşılaştırıldığında radyolojik değerlendirmede skor açısından anlamlı fark bulundu ( $p=0.011$ ). Grup IIA ve Grup IIB karşılaştırıldığında skor açısından aralarında anlamlı fark bulundu ( $p=0.014$ ). Grup IA ve IIA skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

### Sonuç

Otogreftlerin yetersiz olduğu olgularda allogreftler kullanılabilir. Kullanılan allogreftler, DBM ile karıştırılıp kullanıldığında klinik ve radyolojik olarak hem daha iyi, hem de daha hızlı kaynama elde edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Demineralize Kemik Matriksi (DBM), Dondurulmuş Kurutulmuş Kemik Allogreftleri (AG), Benign Kistik Lezyon, Kaynamama

### Abstract

#### Objective

This study aimed to compare the clinical and radio-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ietli@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 27.09.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 24.06.2020

ORCID IDs of the authors: İ.E. 0000-0002-0469-2062; N.D. 0000-0002-4591-7897

logical results of the patients who treated the combination of Corticospongiosis dried and frozen allograft (AG) with a Demineralized Bone Matrix (DBM) and the patients who treated AG in the patients who had benign cystic lesions (BCLs) and nonunion.

### Materials and Methods

This retrospective study included patients who had BCLs and nonunion, who underwent DBM and/or AG during the operation, and who followed radiologically and clinically. Patients with BCLs were included in Group I and the patients with nonunion were included in Group II. Group I and Group II patients were divided into two groups as A and B. Patients who treated DBM-AG were included in group A and those who treated AG were included in group B. Goldberg's radiological evaluation scale was used to evaluate the graft appearance and its union potential.

### Introduction

In orthopedic surgery, especially in post-traumatic treatment, delayed union, nonunion, malunion, and bone loss can be important problems. The anatomical integrity and stable fixation of the bone are required for a successful reconstruction; therefore, grafting or bone transfer may be necessary to fill the defects in the bone(1). Bone grafts are the second most common tissue transplanted and they are an essential treatment tool in the field of acute and reconstructive traumatic orthopedic surgery. Autogenous, allogenic, and xenogenous bone grafts and alloplastic materials are commonly used when repairing bone defects. Autogenous bone grafts are widely used to accelerate healing; however, there are limits to their availability, and donor site morbidity is an important problem. Bone studies of alternative graft options are still ongoing(2,3,4).

Several substances can be used to replace bone, such as allografts, xenografts and ceramics (real and synthetic), demineralized bone matrix (DBM), bone morphogenetic protein (BMP), autologous bone marrow, growth factors, and composite grafts(2-5). One of the commonly used substitutes is an allogeneic bone graft. The use of demineralized freeze-dried bone allograft (AG) whether alone or in combination with other bone substitutes, showed significant improvements in bone augmentation procedures. AGs, in addition to their osteoconductive effects, are also beneficial osteoinductive agents(6). The osteoinductive potential of AG is mainly attributed to morphogenetic proteins (BMPs) stored in the matrix. Growth and differentia-

### Results

In this study, 101 patients were included. 48 patients in group I and 53 patients in group II were included. When comparing Group IA with Group IB, there was a significant difference in terms of their radiological scores ( $p=0.011$ ). When comparing Group IIA with Group IIB, there was a significant difference in terms of their radiological scores ( $p=0.014$ ). The Group IA and IIA scores were statistically significantly higher.

### Conclusion

In the treatment of BCLs and nonunion, the AG-DBM combination is more effective than AG alone as clinically and radiologically.

**Keywords;** Demineralized Bone Matrix, Freeze-Dried Bone Allografts, Benign Cystic Lesion, Nonunion.

tion factors are present in AG preparations(7). In maxillary sinus augmentation procedures, AG showed 29% new bone formation while autogenous grafts showed 40% in comparison(8).

DBM, which is obtained by removing the inorganic material (minerals) from the bones through various chemical processes, exhibits osteoinductive activity equal to that of autogenous bone grafts. With DBM, revascularization occurs rapidly, and it can be used to improve fracture healing and repair bone defects. The biggest advantage of DBM is that it can be used in the desired amount, shortening the operation time, and consequently, decreasing blood loss(3,4).

The main advantage of allografts is that they eliminate the need for a donor site besides it can be used in large quantities if necessary. But there is a controversy about the effectiveness of bone allografts in bone regeneration between studies.

The purpose of this study was to compare the combination of freeze-dried bone AGs plus DBM and AGs alone in patients exhibiting BCLs and nonunions based on the results of clinical and radiological evaluations.

### Materials and Methods

This study was carried out following the principles of the Helsinki Declaration of 2008. This retrospective study was performed in the Department of Orthopedics and Traumatology at the University of Ondokuz

Mayis Faculty of Medicine in Turkey, between January 01, 2000, and December 31, 2004, after the approval of the ethics committee of the university. This study was conducted between 01.01.2000-31.12.2004.

The patients' information was obtained from the automated hospital records system and the files in the hospital archives. Written consent was obtained from all the patients included in the study and their relatives. The study included patients aged  $\geq 18$  years, who had BCLs and nonunion, who underwent DBM and/or allograft during the operation, and who followed radiologically and clinically. Patients were aged  $< 18$ , who did not have a file, whose radiological and clinical follow-up was not completed were excluded from the study.

Two infected patients were excluded from the study.

Diagnostic criteria for the presence of BCLs in bone were the presence of well-defined radiolucent lesion seen on radiographs, presence of fluid on aspiration, and histopathological confirmation regarding the type of cyst and its origin. Cyst treated with curettage with bone grafting, a surgical procedure performed at the study site, and having a minimum follow-up at least a period of 6 months after surgery were included in the study. Cysts treated with other methods (intramedullary stabilization, bone marrow injection), or cysts located in the spine or the skull, infected cysts, and metastatic cysts were excluded from the study.

In our clinic, the patients are rechecked 4 times with follow-ups 1 day, 1 month, 3 months, and 6 months after surgery. At these appointments, anteroposterior, lateral, and oblique radiographs are taken. The patients participating in this study were invited to a final follow-up in January of 2005 to evaluate their clinical and radiological findings. The evaluations and follow-ups of the patients were performed by two orthopedic physicians. Anteroposterior and lateral radiographs were obtained from all of the patients for the radiological evaluation, which was performed via direct digital radiography.

A standard worksheet was created, and the patients' information was recorded on this form. Those patients with BCLs were placed in Group I, and those that exhibited nonunions were placed in Group II. Then, the Group I and Group II patients were subdivided into two groups each, A and B, according to the type of graft used. The patients treated with DBM combined with frozen corticospongiosis bone AGs were assigned to subgroup A, while those patients treated with only the AGs were assigned to subgroup B.

Group 1A: The patients who had BCLs and treated with DBM combined with frozen corticospongiosis bone AGs

Group 1B: The patients who had BCLs and treated with only the AGs

Group 2A: The patients who had nonunion and treated with DBM combined with frozen corticospongiosis bone AGs

Group 2B: The patients who had nonunion and treated with only the AGs

Group IA and Group IB were compared both clinically and radiologically, and Group IIA and Group IIB were compared both clinically and radiologically. The Goldberg radiological evaluation scale was used to evaluate the graft appearance and its union potential. The scores for the graft appearance were: resorbed = 0, mostly resorbed = 1, largely intact = 2, and reorganized = 3. The union potential (proximal-distal) scores were: nonunion = 0, possible union = 1, and radiological union = 2. The total points based on the category were: graft = 3, proximal union = 2, distal union = 2, and maximum score = 7

#### **Graft appearance**

Rezorbe 0

Very resorbed 1

Large intact 2

Reorganized 3

#### **Union (proximal-distal)**

Non-union 0

Possible union 1

Radiological union 2

#### **Total Points by Category**

Graft 3

Proximal union 2

Distal union 2

Max score 7

(Source: Bone transplantation, Berlin, Heidelberg, 1989)

#### **Statistical Analysis**

The statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). The mean, standard deviation, and numerical values were used when providing descriptive analyses. The 2x2 design was compared using Pearson's chi-squared test and Fisher's exact test. For the normally distributed (parametric) variables evaluated between the groups, the Student's t-test was used. In the paired comparisons of the independent groups, for those showing normal distributions, the Mann-Whitney U test was used. A p-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

## Results

In this study, 101 patients have included: 39 (39%) females and 62 (61%) males. The mean age of the patients was 33.3±17.6 years old, and the mean follow-up period was 3.3±1.6 years. Group I contained 48 patients (47.5%) with BCLs, and Group II contained 53 patients (52.5%) with nonunions. The mean age of Group I patients was 32 ± 9 years and the mean age of Group II was 35 ± 12 years (p = 0.187). The mean follow-up period was 33 ± 12 months for group 1 patients and 29 ± 9 months for group 2 patients (p = 0.101).

Of the 48 patients in Group I, the BCLs were located in the following bones: 12 (25%) in the femur, 10 (20.8%) in the tibia, 6 (12.5%) in the calcaneus, 5 (10.4%) in the humerus, 5 (10.4%) in a hand phalanx, 4 (8.3%) in the fibula, 3 (6.3%) in a metatarsal, 2 (4.2%) in a foot phalanx, and 1 (2.1%) in the radius. Moreover, 23 (47.9%) of the Group I patients had solitary bone cysts, 11 (22.9%) had enchondromas, 8 (16.6%) had aneurysmal bone cysts, 3 (6.3%) had nonossifying fibromas, 2 (4.2%) had osteoid osteomas, and 1 (2.1%) had fibrous dysplasia. In Group I, 18 (37.5%) patients were included in the DBM and AG combination subgroup IA, and 30 (62.5%) patients were included in the AG-only subgroup IB. The mean age was 34 ± 11 years for group IA patients and 32 ± 8 years for group IB patients (p = 0.376). The mean follow-up period was 32 ± 14 months for group IA patients and 34 ± 7 months for group IB patients (p = 0.491).

When comparing Group IA with Group IB, there was a significant difference in terms of their radiological scores (p=0.011). The Group IA score was statistically significantly higher (Table 1).

Of the 53 patients in Group II, the nonunions were located in the following bones: 21 (39.6%) in the tib-

ia, 16 (30.1%) in the femur, 9 (17%) in the humerus, 3 (5.7%) in the forearm, 2 (3.8%) in the ulna, and 2 (3.8%) in the scaphoid. In Group II, 20 patients were included in the DBM and AG combination subgroup IIA, and 33 patients (64.2%) were included in the AG-only subgroup IIB. The mean age of the group IIA patients was 35 ± 15 years and the mean age of the group IIB patients was 35 ± 7 years (p = 0.901). The mean follow-up period was 34 ± 11 months in group IIA patients and 31 ± 8 months in group IIB patients (p = 0.271).

There was a significant difference between the two groups in terms of their radiological scores (p=0.014). In Group IIA, the score was statistically significantly higher. (Table 2)

## Discussion

In bone grafting procedures, autogenous bone grafts are widely used. When compared with AGs and other graft products, autografts are standard. Autografts may be an osteoprogenitor cell source (osteogenesis), induce the formation of osteoprogenitor cells from the surrounding tissues (osteinduction), and provide mechanical support for vascular and bone growth (osteoconduction). Although autogenous bone grafts are clinically effective, additional surgical time is needed to collect the autogenous grafts. Moreover, the morbidity associated with the collection, and the autogenous bone limitations of some patients have encouraged the development of appropriate bone graft substitution materials. Therefore, various bone graft products, including autografts, AGs, xenografts, polymers, ceramics, and some metals, have been used to support bone reconstruction(1,9,10).

AGs are obtained from cadavers, after which they are sterilized and subjected to deimmunization. They are mainly osteoconductive. AGs do not contain cells that

**Table 1** Comparison of radiological scores of group IA and group IB patients

Diagnosis	GRAFT	SCORE	FREQUENCY	%
Group IA	DBM +AG	6	10	55.6
		7	8	44.4
	Total		18	100 .0
Group IB	AG	4	14	46.7
		5	14	46.7
		6	2	6.6
	Total		30	100 .0

DBM: Demineralized Bone Matrix, AG: Corticospongiosis dried-frozen allograft

**Table 2** Group IIA and Group IIB Patients Comparison of Radiological Scores

Diagnosis	GRAFT	SCORE	FREQUENCY	%
Group IIA	DBM + AG	5	2	10.0
		6	5	25.0
		7	13	65.0
	Total		20	100 .0
Group IIB	AG	3	1	3.0
		4	13	39.4
		5	12	36.4
		6	7	21.2
	Total		33	100 .0

DBM: Demineralized Bone Matrix, AG: Corticospongiosis dried-frozen allograft

can provide bone formation because all of the live cells are destroyed during the AG preparation process. Despite the many asepsis measures, AGs still carry with them the risk of transmitting viruses, such as hepatitis or the human immunodeficiency virus(11).

In one prospective study, it was found that AGs provided less fusion than autografts in posterior lumbar fusion surgery; therefore, it was suggested that AGs should not be used alone in posterior lumbar fusion procedures(12). In a retrospective study of nonunion cases, patients with autografts, AGs, AG/autograft combinations, and recombinant human BMP-2 and/or adjuvant bone grafts were compared. In this study, the mean age of the patients was  $44 \pm 13.6$  years and there was no age difference between the groups. In the autograft group, the union duration was shorter, and the surgical revision and postoperative infection rates were lower than in the AG cases(13). In another study, patients who had no graft and patients who were treated with AG and treated with platelet-rich plasma (PRP) enriched AG were compared in the treatment of maxillofacial bone defects. In this study, it was shown that PRP enriched AG is superior to others in new bone formation(2). Based on these results, it is believed that the procedures applied during the preparation of AGs directly affect the fusion potential, and their osteoconductive effects are extremely limited.

DBM is obtained by removing the minerals from the bone with acid treatment. The remaining substance includes type I collagen, growth factors, and noncollagenous proteins. Therefore, DBM does not provide structural support; however, it does exhibit osteoinductive properties. This DBM feature was later under-

stood to be related to the BMP content. In addition to its superior osteoinductive capacity, DBM has a lower resorption rate than AGs. Over the long term, its biomechanical features are similar to those of autografts(14-16). In one prospective study of DBM, it was reported that bone marrow mixed with DBM provided a rate of fusion similar to that seen when using an autograft(13). Additionally, in another multicenter prospective study, it was suggested that an iliac crest autograft was not very different in terms of the fusion rate. In a Systematic Review investigating the fusion efficacy of allograft and demineralized bone matrix (DBM) in the degenerative lumbar disorders, For the allograft, fusion rates were calculated from 58% to 68% for non-instrumented and from 68% to 98% for instrumented procedures. For DBM, fusion rates were measured 83% for non-instrumented and between 60% and 100% for instrumented lumbar fusion procedures. In this study, the patients were follow-up 2 years(19).

Based on these articles, the use of DBM has been recommended to increase the overall amount of a graft instead of using it by itself. In an arthrodesis study of the posterior ankle and ankle, AG plus DBM treatments and AG plus DBM plus bone marrow aspiration treatments were compared. However, there was no significant difference between the two groups in terms of the fusion speed, fusion time, heterotopic ossification number, revision rate, and the amount of DBM used. The AG plus DBM plus bone marrow aspiration treatment is a good alternative to an AG plus DBM treatment because it provides similar efficacy without causing any increase in the number of complications and nonunions(20). Other study has compared the outcome after subtrochanteric atypical femur frac-

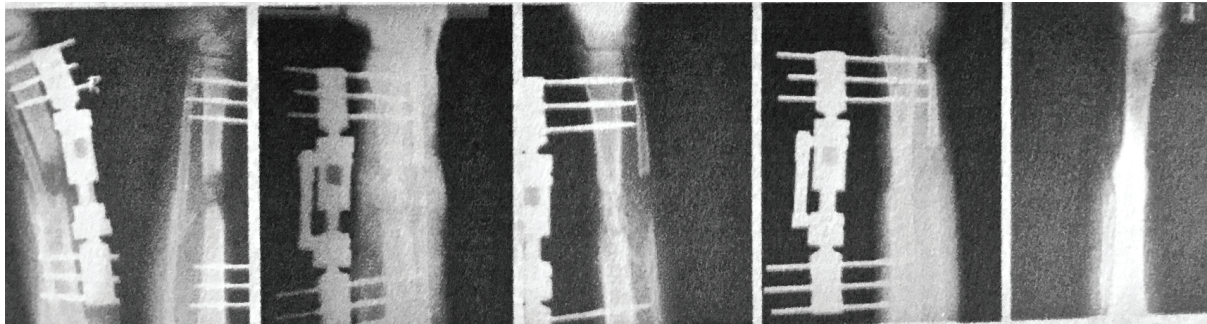


ture fixation with and without DBM. In this study, the mean age of the patients was 67 years (range 56–81 years) and there was no age difference between the groups. In this study, the DBM group had shown a significantly shorter healing time than the Non-DBM group (DBM:  $28.1 \pm 14.4$  versus non-DBM:  $57.9 \pm 36.8$  weeks,  $p = 0.04$ )(21).

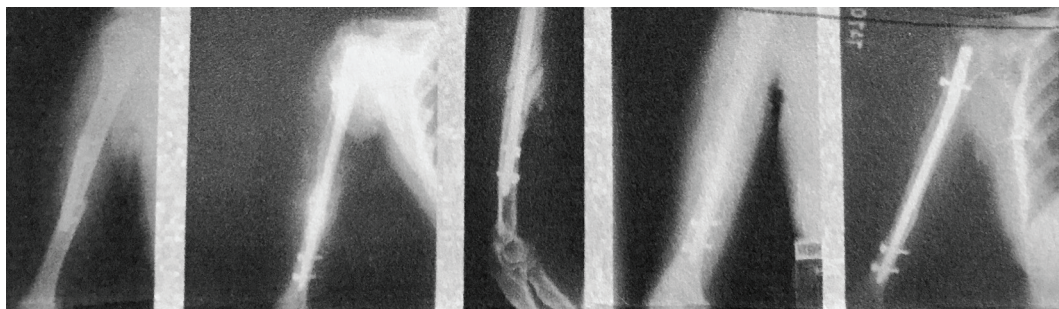
In our study, the types of grafts used to increase osteogenesis were compared without considering the surgical treatment methods and union types. In our study, the mean age of the patients was  $33.3 \pm 17.6$  years. There was no age difference between the groups. In our study, unlike the other studies, our patients were at an earlier age. However, our results showed that the combined use of DBM and an AG was more effective concerning the clinical and radiological improvements than an AG alone.

In the treatment of bone cysts, fine needle biopsy aspiration, local steroids plus autogenous bone marrow plus DBM, curettage, grafting, or a subtotal resection can be performed. The aims here are to prevent the formation of pathological fractures, increase the healing rate of the cyst, and prevent a recurrence. In one study of bone cyst patients with cortical erosions, re-

peated corticosteroid injections, and a single bone marrow transplantation were compared. In this study, the mean age of the patients was 10 years (range, 2–21 years), and there was no difference between the groups in terms of age, sex, clinical appearance, and lesion location. Based on the steroid treatment, the combination of DBM and bone marrow provided a higher rate of improvement (22). In a similar study in patients with active unicameral bone cysts, the patients were treated with DBM and bone marrow. Cortical remodeling took 6–9 months in these patients, and they reached the necessary union at the end of 1 year(23). In another study, the patients with a unicameral bone cyst had treated with intramedullary decompression followed by grafting of demineralized bone matrix. The mean age of the study patients was 11.1 years (range, 3-19 years). In this study, 19 of 25 cysts had completely consolidated after a single procedure. The mean time to healing was 6.6 months (range, 3–12 months)(24). In our study, the mean age of the patients who had BCLs was  $35 \pm 12$  years. Although the age of our patients was more advanced, the combination of an AG and DBM in the patients with BCLs exhibited better results than in the patients treated with AGs alone. Based on these results, it was concluded that the DBM increased the AG healing effects.



**Picture 1**  
22y, male, B group (AG) patient



**Picture 2**  
34 y, female , A group (DBM+ AG) patient

Another issue that cannot be ignored is the treatment cost. The use of an AG and DBM adds a very high cost to the treatment. However, the limitations of the human autograft reserves concerning long-segment vertebral fusion, filling a large bone defect, and revision arthroplasty make the use of an AG inevitable (25).

### Limitation

The limitation of our study was that different age groups were not included in the study. Results may vary in different age groups, especially in children and in older ages.

### Conclusion

In the treatment of both CDLs and nonunion, the AG-DBM combination is more effective than AG alone as clinically and radiologically. However, additional, wider studies are needed to verify these results.

### References

1. Bigham AS, Dehghani SN, Shafiei Z, Torabi Nezhad S. Xenogenic demineralized bone matrix and fresh autogenous cortical bone J Orthop Traumatol. 2008 Jun; 9 (2): 73-80. doi: 10.1007/s10195-008-0006-6. Epub 2008 May 10.
2. Sethi AK, Kar IB, Mohanty T, Mishra N, Singh AK. Use of plasma-enriched demineralized freeze-dried bone matrix in postsurgical jaw defects. Natl J Maxillofac Surg. 2018 Jul-Dec;9(2):174-183. doi: 10.4103/njms.NJMS\_33\_18.
3. Durmuş AS, Çeribaşı AO, Can HN. Chorale and Demineralized Bone Matrix Effects on Bone Iodine Equation. F.ü.sağ.bil.vet.derg. 2016; 30 (2): 131 – 136
4. Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery. J Orthop Trauma. 2019 Apr;33(4):203-213. doi: 10.1097/BOT.0000000000001420.
5. Behfarnia P, Shahabooui M, Mashhadiabbas F, Fakhari E. Comparison of bone regeneration using three demineralized freeze-dried bone allografts: A histological and histomorphometric study in rabbit calvaria. Dent Res J (Isfahan). 2012 Sep;9(5):554-60. doi: 10.4103/1735-3327.104873.
6. Kaya Y, Şahin S. Application of Demineralized Frozen Dried Bone Allografts in Periodontal Bone Defects and Recent Developments Journal of Hacettepe University Faculty of Dentistry Volume: 34, Issue: 1-2, Pages: 37-45, 2010
7. Sheikh Z, Sima C, Glogauer M. Bone Replacement Materials and Techniques Used for Achieving Vertical Alveolar Bone Augmentation. Materials (Basel). 2015 Jun; 8(6): 2953–2993. Published online 2015 May 27. doi: 10.3390/ma8062953
8. Antonio Scarrano, Marco Degidi, Giovanna Iezzi, Gabriele Pecora, Maurizio Piattelli + .Maxillary sinus augmentation with different biomaterials: A comparative histologic and histomorphometric study in man. Implant Dent 2006 Jun;15(2):197-207. doi:10.1097/01.id.0000220120.54308.f3.
9. Lareau CR, Deren ME, Fantry A, Donahue RM, DiGiovanni CW. Does autogenous bone graft work? A logistic regression analysis. Foot Ankle Surg. 2015 Sep; 21 (3): 150-9. doi: 10.1016/j.fas.2015.03.008. Epub 2015 Apr 8.
10. Bigham AS, Dehghani SN, Shafiei Z, Nezhad ST. Experimental bone: Defect healing with xenogenic bone and bovine fetal growth Plate as a New Xenograft: Radiological, Histopathological and Biomechanical Evaluation. Cell Tissue Bank. 2009 Feb; 10 (1): 33-41. doi: 10.1007/s10561-008-9107-y. Epub 2008 Sep 23.
11. Y. Fillingham, J. Jacobs Bone grafts and their substitutes. Bone Joint J 2016;98-B(1 Suppl A):6–9. doi: 10.1302/0301-620X.98B.36350.
12. Jorgenson SS, Lowe TG, France J, Sabin J. A prospective analysis of autograft versus allograft. A minimum of 1-year follow-up in 144 patients. Spine (Phila Pa 1976). 1994 Sep 15;19(18):2048-53. doi: 10.1097/00007632-199409150-00005.
13. Flier MA, Smith WR, Mauffrey C, Irgit K, Williams AE, Ross E, + .Out of employees and complication rates. J Orthop Surg and Res. 2013 Sep 9; 8:33.
14. Garg NK, Gam S: Percutaneous autogenous bone marrow grafting in congenital tibial pseudarthrosis. J Bone Joint Surg Br. 1995 Sep;77(5):830-1. PMID: 7559719
15. J J Tiedeman , K L Garvin, T A Kile, J F Connolly. The Role of a Composite, Demineralized Bone Matrix and Bone Marrow in the Treatment of Osseous Defects. Orthopedics. 1995 Dec;18(12):1153-8. PMID: 8749293
16. Upto J, J Glowacki. Hand reconstruction with allograft demineralized bone: twenty-six implants in twelve patients. J Hand Surg Am. 1992 Jul;17(4):704-13. doi: 10.1016/0363-5023(92)90321-f.
17. Vaccaro AR, Stubbs HA, Block JE. Demineralized Bone Matrix Composite Grafting for Posterolateral Spinal Fusion. Orthopedics. 2007 Jul; 30 (7): 567-70. doi: 10.3928/01477447-20070701-06.
18. Cammisa FP Jr , Lowery G, Garfin SR, Geisler FH, Klara PM, McGuire RA, Sassard WR, +. Two-year Fusion Rate Equivalency Between Grafton DBM Gel and Autograft in Posterolateral Spine Fusion: A Prospective Controlled Trial Employing a Side-By-Side Comparison in the Same Patient. Spine (Phila Pa 1976). 2004 Mar 15;29(6):660-6. doi: 10.1097/01.brs.0000116588.17129.b9.
19. Buser Z, Brodke DS, Youssef JA, Rometsch E, Park JB, Yoon ST6 +. Allograft Versus Demineralized Bone Matrix in Instrumented and Noninstrumented Lumbar Fusion: A Systematic Review. Global Spine J. 2018 Jun;8(4):396-412. doi: 10.1177/2192568217735342. Epub 2017 Oct 25.
20. Tricot M , Deleu PA , Detrembleur C, Leemrijse T. Clinical Assessment of 115 Cases of Hindfoot Fusion With Two Different Types of Graft: Allograft+DBM+bone Marrow Aspirate Versus autograft+DBM. Orthop Traumatol Surg Res. 2017 Sep;103(5):697-702. doi: 10.1016/j.otsr.2017.03.014. Epub 2017 Apr 15.
21. Kulachote N, Sa-ngasoongsong P, Sirisreetreerux N, Chantlakorn P, Fuangfa P, Suphachatwong C +. Demineralized Bone Matrix Add-On for Acceleration of Bone Healing in Atypical Subtrochanteric Femoral Fracture: A Consecutive Case-Control Study. Biomed Res Int. 2016;2016:4061539. doi: 10.1155/2016/4061539. Epub 2016 Feb 28.
22. Di Bella C, Dozza B, Frisoni T, Cevolani L, Donati D. Injection of Demineralized Bone Matrix With Bone Marrow Concentrate Improves Healing in Unicameral Bone Cyst. Clin Orthop Relat Res. 2010 Nov;468(11):3047-55. doi: 10.1007/s11999-010-1430-5.
23. Rougraff BT1, Kling TJ. Treatment of Active Unicameral Bone Cysts With Percutaneous Injection of Demineralized Bone Matrix and Autogenous Bone Marrow. J Bone Joint Surg Am. 2002 Jun;84(6):921-9. doi: 10.2106/00004623-200206000-00005.
24. Cho HS, Seo SH, Park SH, Park JH, Shin DS, Park IH. Minimal invasive surgery for unicameral bone cyst using demineralized bone matrix: a case series. BMC Musculoskelet Disord. 2012 Jul 29;13:134. doi: 10.1186/1471-2474-13-134.
25. Gazdag AR, Lane JM, Glaser D, Forster RA. Alternatives to autogenous bone graft: efficacy and indications. J Am Acad Orthop Surg. 1995 Jan;3(1):1-8. doi: 10.5435/00124635-199501000-00001.



## THE EFFECTS OF IMMOBILIZATION STRESS ON PLACENTA AND FETUS IN PREGNANT MICE

### FARE GEBELİK DÖNEMİNDE HAREKETSİZLİK STRESİNİN PLASENTA VE YAVRUYA ETKİLERİ

Nihan SEMERCİ<sup>1</sup>, Gökçen BİLİCİ<sup>2</sup>, Filiz YILMAZ<sup>2</sup>, Zahide ÇAVDAR<sup>3</sup>, Uygur SACIK<sup>4</sup>, Ümit KAYIŞLI<sup>1</sup>, Güven ERBİL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Depart. of Obstetrics and Gynecology, Uni. of South Florida, Morsani College of Medicine, Tampa, Florida, USA

<sup>2</sup>Department of Histology and Embryology, Dokuz Eylül University, School of Medicine, Izmir, Turkey

<sup>3</sup>Department of Molecular Medicine, Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Izmir, Turkey

<sup>4</sup>Department of Histology and Embryology, Yıldırım Beyazıt University, School of Medicine, Ankara, Turkey

**Cite this article as:** Semerci N, Bilici G, Yılmaz F, Çavdar Z, Sacık U, Kayışlı Ü, Erbil G. The Effects Of Immobilization Stress On Placenta And Fetus In Pregnant Mice. Med J SDU 2021; 28(1): 31-39.

#### Öz

##### Amaç

Stres gebelik sürecinde anne ve fetus sağlığını olumsuz etkilemektedir. Çalışmamızda kronik hareketsizlik stresinin plasenta ve fetus gelişimi üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik.

##### Gereç ve Yöntem

Balb/c suşu dişi fareler (20-30gr), 2dişi-1erkek olacak şekilde katıma alındı. Kontrol grubundaki (n=6) gebe farelere herhangi bir uygulama yapılmazken, stres grubundaki (n=6) gebe farelere gebeliğin 6.gününden 18.gününe kadar günde 3 defa 45dakikalık kronik hareketsizlik stresine maruz bırakıldı. Gebeliğinin 18. Gününde plasenta ve fetuslar anestezi altında sezaryen ile alındı.

##### Bulgular

Prenatal stres, trofoblastik dev hücreler, glikojen içeren hücreler ve labirent trofoblastik hücreler dahil olmak üzere birçok plasental hücrede apoptozu önemli ölçüde arttırdı ve intrauterin büyüme geriliğine sebep oldu. Stres süperoksit dismutaz ve glutatyon seviyelerini azalttı. Fetusun gelişimini değerlendirmek için, Alizarin Red S boyaması ile fetusun kemikleşme merkezleri değerlendirildi.

##### Sonuç

Gebelik sürecindeki stres, apoptozu tetikleyerek, labirent bölgesi küçüldü ve plasenta yetmezliğine sebep oldu, ayrıca kollajen seviyelerini artırarak fetus gelişimini olumsuz yönde etkileyerek intrauterin büyüme geriliği patogenezinde katkısı olduğunu gözlemledik. Keywords: Fetus; hareketsizlik stresi; plasenta.

##### Abstract

##### Objective

Stress can affect negatively mother and fetuses during pregnancy. We aimed to investigate the effects of chronic immobilization stress on placental maturation and fetal development.

##### Materials And Methods

Balb/c virgin female mice (20-30 g) were mated with male mice in a 2 to 1 female to male ratio. Pregnant mice in control group (n=6) were left undisturbed, whereas pregnant mice in the stress group (n=6) were exposed to 45 min chronic immobilization stress for three times/day starting from gestational day 6 till 18. Fetuses and placentas were removed from dams on the gestational day 18 under anesthesia.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drfilizyilmaz@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 26.11.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 13.07.2020

ORCID IDs of the authors: N.S. 0000-0003-2097-450X ;G.B. 0000-0003-0027-9286;

F.Y. 0000-0003-0505-3905; Z.Ç. 0000-0002-5457-198X; U.S. 0000-0002-3154-8779;

Ü. K. 0000-0002-0379-2168; G.E. 0000-0002-8448-0691

## Results

The prenatal stress significantly increased apoptosis in several placental cells including trophoblastic giant cells, glycogen cells and labyrinth trophoblastic cells and resulted in intrauterine growth restriction. The stress caused a decreased superoxide dismutase and glutathione levels. Alizarin Red S staining shows the ossification center of the fetuses to see developmental abnormality.

## Conclusion

Gestational stress causes placental dysfunctions by triggering apoptosis, reducing the labyrinth zone as well as increasing collagen levels, which may impair fetal development that may contribute to pathogenesis of intrauterine growth restriction.

**Keywords:** Fetus; immobilization stress; placenta.

## Introduction

The placenta is the most important role in fetus development during pregnancy. If the placenta fails to function properly, fetal growth retardation or fetal death occurs. The mature placenta contains three layers; the labyrinth, the junctional zone (spongiotrophoblast), and the maternal decidua (1). The labyrinth zone is where maternal-fetal exchange occurs, consisting of syncytiotrophoblasts, chorionic trophoblasts, stroma, and blood vessels (2).

Stress can occur any time throughout the life and a useful experience that motivates an organism to overcome the pressure. Especially, if stress becomes chronic it may be injurious and destructive. The hypothalamus coordinates the stress as well as the metabolic responses. Many studies show the association of anxiety and depression with altered hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. HPA system adapts the individual to the effect of stress. However, if the stress factor is often repeated, causing the chronic central drive to neurons controlling the stress response (3). Chronic stress may cause many harmful effects and may adversely affect life (4). Many studies show that the stress, during the pregnancy can cause of many pathological problems for the maternal and fetal side.

Reactive oxygen species (free radicals) cause metabolic or chemical reactions, disrupting intracellular and extracellular balance. Thus, oxidative stress occurs. Malondialdehyde (MDA) is lipid peroxidation product and one of the most important indicators of oxidative stress. The disruption balance between oxidative stress and antioxidant capacity, damages organs or organ systems. Free radicals is formed by endogenous and exogenous stress and it causes many diseases such as atherosclerosis, cancer, neurodegenerative diseases, drug-associated toxicity and harm placental development. Glutathione (GSH),

antioxidant vitamins (vitamin E, vitamin C) and antioxidant enzymes (superoxide dismutase (SOD)) play an significant role in protecting cells against oxidative damage (5).

Apoptosis, that keep normal tissue function, is a programmed cell death and it is active process. Apoptosis in normal tissue turnover is called "programmed cell death". However, sometimes apoptosis may be induced by the influence of cytokines or growth factors through external factors. Apoptosis by cause of stimuli has two known pathways: intrinsic-mitochondrial pathway, extrinsic-death receptor-mediated pathway or exogenous stimuli such as cytokines. Main stimulants of apoptosis are caspases which are a family of cysteine proteases separates a large number of vital cellular proteins to effect apoptosis cascade (6). Flice-like inhibitory proteins (FLIPs), inhibitors of apoptosis (IAP), and anti-apoptotic Bcl-2 family members, are some endogenous inhibitors of caspase, thus precluding further spread of the death signal. In normal pregnancy, apoptotic cells are shown in both parts of the placenta, maternal and fetal sites and, existence of these cells is correlated the stages of placental development like trophoblast invasion, spiral artery transformation, trophoblast differentiation and parturition. Also, apoptosis has also been shown to be involved in the development of maternal immune tolerance against paternal antigens (7,8). Trophoblast apoptosis is seen more often and the steps of regulation of this apoptosis can shed light on the pathophysiology of these diseases. By controlling the release of pro-apoptotic factors from mitochondria, family members of Bcl-2 can adjust the death signals directly or intrinsically. The Bcl-2 family consists of three functional groups and they have a different number of Bcl-2 homology domains. Syncytiotrophoblasts were found to express higher levels of Bcl-2 than sitotropoblasts during pregnancy (8-12).

Morphological changes of apoptosis have been observed in uncomplicated pregnancies in villous trophoblast of placenta, including nuclear condensation, membrane overflow and DNA fragmentation, suggests that apoptosis is associated with the normal tissue remodeling.

Stress can affect negatively mother and fetuses during pregnancy. The period of pregnancy and duration of applied stress is important. This study evaluates the effects of chronic immobilization stress (CIS) on the placenta morphologically, biochemically (oxidant and antioxidant balance), immunohistochemically (apoptosis markers) and fetus in mice.

## Materials And Methods

### Animals

Balb/c mice supplied by Department of Laboratory Animal Sciences (Izmir, Turkey). The animals were kept at room temperature ( $23 \pm 2$  ° C) and humidity (60%), 12 hours light / dark cycle, and in an ad libitum food and tap water diet during the experiments.

### Animal Experiments

All experiments were performed between January 2013 and March 2013 in accordance with the guidelines provided by the Experimental Animal Laboratory and approved by the Animal Care and Ethical Committee of the Dokuz Eylül University, School of Medicine (No; 79/2013).

Before starting the experiment, all animals were provided pregnancy with superovulation. Superovulation was achieved by 5IU FSH (Puregon, Organon) and then 5IU human chorionic gonadotropin (hCG) (Pregnyl, Organon), over a 48 hour period. Because pregnancy possibility with superovulation is higher than spontan cyclus (13). After the hCG injection, females were placed in cages with males and left to copulate and vaginal plug was evaluated the next day. Vaginal plug means mating and its presence defines the first day of pregnancy.

The pregnant mice were divided into 2 groups. Control group: Pregnant (n=6), protected group during pregnancy. Stress group: pregnant and stressed group (n=6). Stress group 6 days in the cages were kept stress-free. Then, between 6 and 18 days of gestation, subjected to CIS three times a day (for a duration of 45 minutes) between 09:00, 12:00 and 17:00 pm. We excluded preimplantation period (E0.5-E6.0) and included twelve days (E6.0-E18.0) for chronic stress model.

Female mice in both groups were caesarean under ether anesthesia on the 18th day of their pregnancies and placentae and pups were taken.

### Chronic Immobilization Stress Model

Stress group 6 days in the cages were kept stress-free. Then, between 6 and 18 days of gestation, subjected to CIS three times a day (for a duration of 45 minutes) between 09:00, 12:00 and 17:00 pm. Animals were kept in ventilated conical flexible tubes (width 5.5 cm; base to top 2.5 cm; length 5.5, 6.5 or 7.5 cm depending on size of mouse) (14).

### Histological, Morphological and Biochemical Evaluation

The placental materials to be used for histological evaluations were taken into 10% formaldehyde for 48 hours. Then by applying routine tissue processing procedure, the tissues were embedded in paraffin blocks.

From all tissue blocks sections of 5  $\mu$ m were cut and stained with H&E (01562E&01602E, Surgipath, Bretton, Peter Borough, Cambridgeshire) hematoxylin solution for 5 min and eosin solution for 10 s for histological analyses.

The placental materials to be used for biochemical examinations were taken into cryovial by washing with PBS. Placental tissues were prepared homogenate for biochemical analyses (Superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA)). Placental tissues were washed with saline solution twice and homogenated with Tissue Lyser Machine. SOD, MDA, GSH were measured by HPLC spectrometer (GSH: cat no 354102-Meck, SOD: 574601-Merck, MDA:820756-Sigma Aldrich).

The numbers of total fetus, as well as live and dead fetuses, were recorded. Also, placental and fetal weights were measured. After examination of live fetuses for the external morphologic abnormalities, fetuses were fixed with 96% ethanol and stained with Alizarin Red S (A5533, Sigma), and examined for the skeletal malformations and developmental restrictions by staining ossification areas in the fetus.

### Immunohistochemistry

After deparaffinization and rehydration, sections were then treated with 10 mM citrate buffer (Cat No. AP-9003-125 Labvision) for 5-minute sections were incubated in a solution of 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> for 5 min to inhibit endogenous peroxidase activity. They were then incubated with normal serum blocking solution. Sections were then incubated in a humid chamber for 18 h at

+4°C with anti-Caspase-3 (Cat No. AB3623-Milipore) /Bcl-2 (Cat No. AB182858-Abcam) /Bax antibody (Cat No. AB2915-Milipore) 1:100. Sections were then incubated with biotinylated IgG and then with streptavidin conjugated to horseradish peroxidase for 30 minutes each prepared according to kit instructions (Invitrogen-Plus Broad Spectrum 85-9043). Finally, the sections were stained with DAB, counter-stained with Mayer hematoxylin, and analyzed using a light microscope. Staining intensity of tissue sections was evaluated and graded (0, absence; 1, weak; 2, moderate; 3, strong) in a blinded fashion by two examiners and assessed by using the HSCORE. The HSCORE was calculated using the following equation:  $HSCORE = \frac{\sum (i+1) \cdot P_i}{\sum P_i}$ , where  $i$  is the staining intensity and  $P_i$  the percentage of stained placental cells at each level of intensity.

### Statistical Analysis

Immunostaining HSCOREs for each antibody in placental tissue results were compared by a t-test. Biochemical results were analyzed with one-way analysis of variance (ANOVA) post hoc Bonferroni test.  $p < 0.05$  is accepted as statistically significant. Statistical calculations were performed using by Sigma Plot version.3.

## Results

### Body Weight Measurements

At the end of the experiment, the weights of the mothers were 42.19 g in the control group and 31.31 g in the stress group. There is a significant difference between two groups ( $p < 0.05$ ) (Fig 1A). The weights of the fetuses obtained at the end of the experiment were 1.20 g in the control group and 0.77 g in the stress group. There is a significant difference between two groups ( $p < 0.05$ ) (Fig 1B). When placenta weights are measured, the control group mean is 0.17 g and stress group mean is 0.17 g. There is no significant difference between the two groups (Fig 1C).

### Macroscopic Results

Pregnant mice were sacrificed at 18 days of gestational age. 47 fetuses were alive and 2 fetuses died from the control group and 31 were alive and 10 fetuses were died from stress group in for which total 90 fetuses were collected by cesarean section. There was no malformation of fetus such as abnormally of skull bones, skin, and vertebrae, thoracic, harelips. Whole fetuses were stained by the Alizarin Red S to determine for intrauterine growth retardation. Alizarin Red S staining shows ossification center of fetuses' skeleton (Fig 2). Some fetuses of stress group had early skeletal development (Fig 3).

### Histological Results

In the histological evaluation, placental tissues in control and stress groups were morphologically normal (Fig 4).

In addition to the morphological analysis of H&E stained sections, the lengths of the different layers in the placenta were quantitatively measured using a Zeiss Imager A2 microscope and the AxioCam program and statistically analyzed. Labyrinth zone, 1474.81  $\mu\text{m}$  in the control group, 1185.78  $\mu\text{m}$  in the stress group (Fig 5A); junctional zone, 664.48  $\mu\text{m}$  in the control group, 664.43  $\mu\text{m}$  in the stress group (Fig 5B); while the decidua basalis was measured as 33.92  $\mu\text{m}$  in the control group and 56.41  $\mu\text{m}$  in the stress group (Fig 5C).

When the glycogen cell areas examined, there was no significant difference between the groups (Fig 6A). In addition, areas of the glycogen are measured using the Zeiss Imager A2 AxioCam program. The mean of the glycogen cell areas in the control group was 762.55  $\mu\text{m}^2$ , and the stress group was 997.00  $\mu\text{m}^2$  (Fig 6A).

Histological analysis showed that increase in connective tissue areas in placentas of the stress group (550.13  $\mu\text{m}^2$ ) compared to that of the controls (388.51  $\mu\text{m}^2$ ) ( $p < 0.05$ ) (Fig 6B).

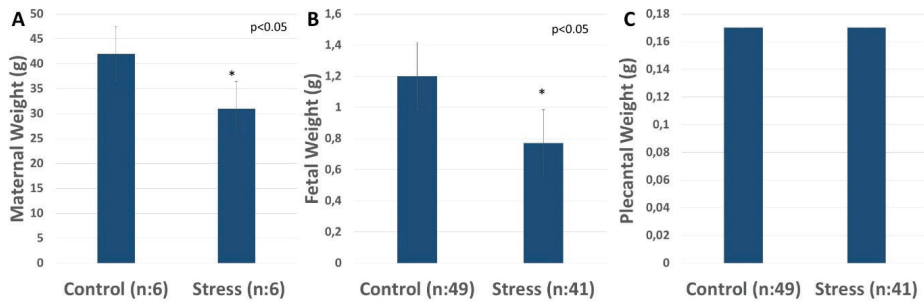
### Immunohistological Results

The expression of Active-Caspase-3, Bax and Bcl-2 in paraffin embedding tissue sections from both groups were analyzed by immunohistochemistry staining.

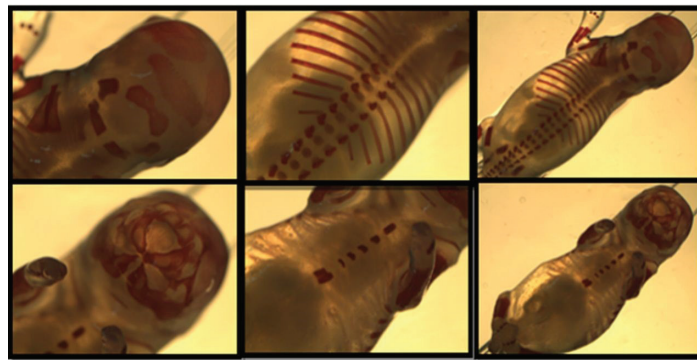
Active Caspase-3 immunoreactivity was significantly higher in the stress group's placental trophoblastic cells and glycogen cells compared to that in the control group's placentas (Fig 7) ( $p < 0.05$ ). In addition, Bax immunoreactivity was increased in stress group's placental trophoblastic giant cells ( $p < 0.005$ ), fetal vessel endothelial cells ( $p < 0.001$ ) and labyrinth trophoblastic cells ( $p < 0.001$ ) compared to that in control group's placentas (Fig 8). However, Bcl-2 immunoreactivity was no significant difference between the groups (Fig 9).

### Biochemical Parameters

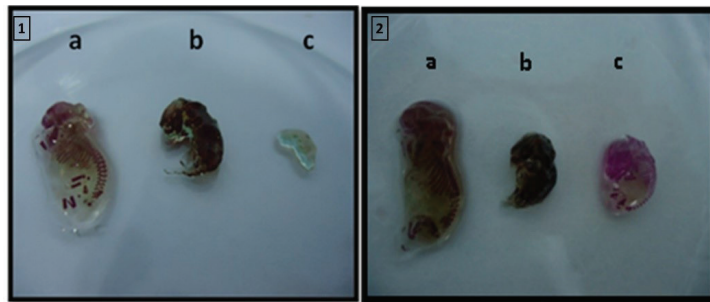
Samples of placentas were cumulated for biochemical analyses. According to biochemical analyses, we found significantly decrease in SOD and GSH levels in the stress group ( $p < 0.05$ ) whereas a non-significant increase in MDA level was detected in the stress group compared to control group ( $p > 0.05$ ) (Fig 10).



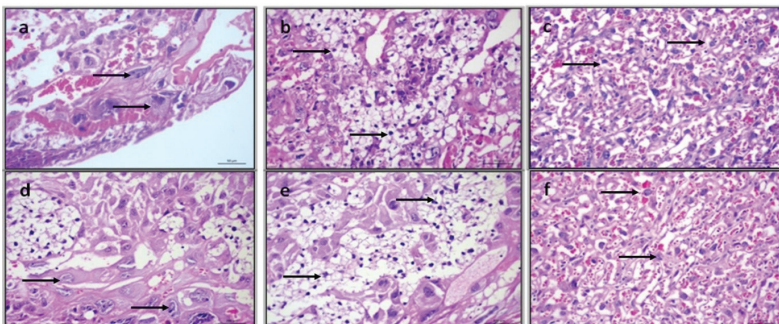
**Figure 1**  
Chronic stress affects maternal and fetal weight. (A) Maternal weight, (B) fetal weight and (C) placental weight. The bars represent the mean ± S.E.M. (\* p<0.05).



**Figure 2**  
Images of control fetuses stained with Alizarin Red S. Red stained areas are ossification centers.

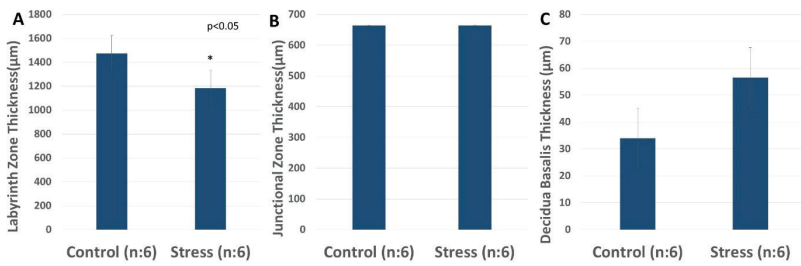


**Figure 3**  
Images of chronic inactivity stress group fetuses stained with Alizarin Red S. Red stained areas are ossification centers. Figure 3.1 is three fetuses of a mother belonging to chronic inactivity stress group belong to different prenatal developmental stages. Figure 3.2 is three fetuses of another mother belonging to chronic inactivity stress group belong to different prenatal developmental stages.

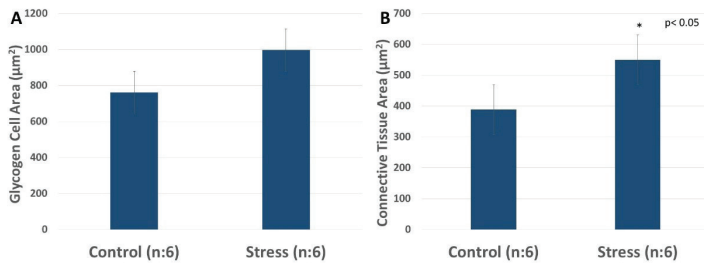


**Figure 4**  
Placental areas of control and chronic inactivity stress group. Control group (a) trophoblastic giant cells, (b) glycogen cells, (c) spongio-trophoblastic cells (x400). Stress group (d) trophoblastic giant cells, (e) glycogen cells, (f) spongio-trophoblastic cells (x400). Scale bar:50 µm.

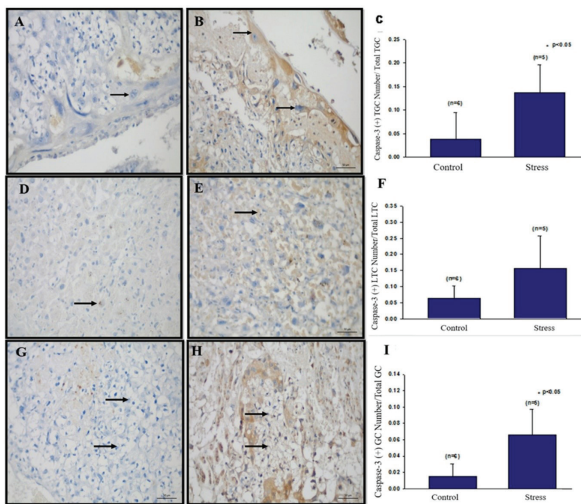




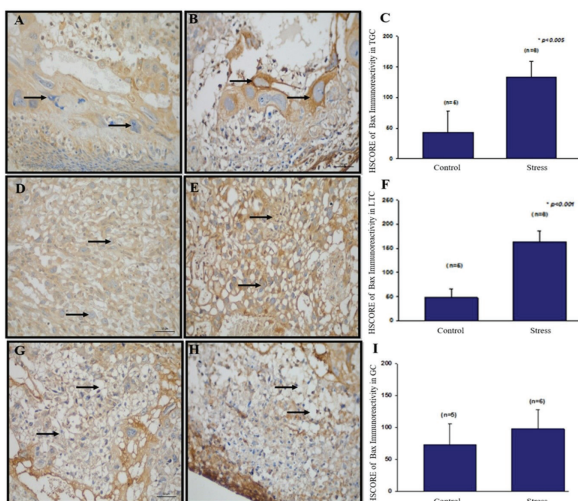
**Figure 5**  
Placental zones measurements in H&E staining. (A) Labyrinth zone thickness, (B) junctional zone thickness, (C) decida basalis thickness. The bars represent the mean ± S.E.M. (\* p<0.05).



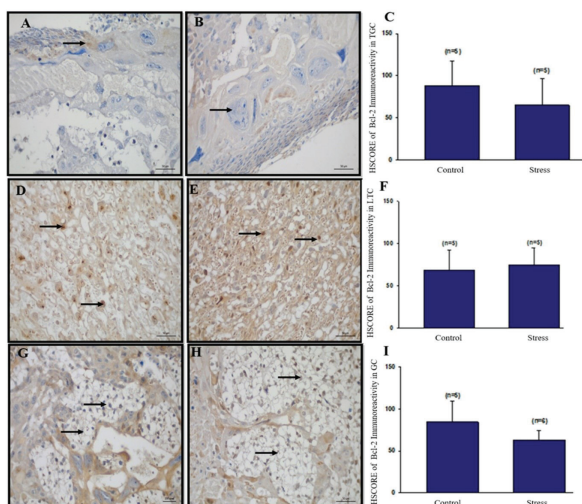
**Figure 6**  
(A) Glycogen cell area, (B) Connective tissue area in placentas (\* p<0.05). The bars represent the mean ± S.E.M.



**Figure 7**  
(A, B) The active Caspase-3 activity of trophoblastic giant cells, (C) the graph shows the ratio of the mean active aspase-3 (+) trophoblastic giant cells to the total trophoblastic giant cells in the control group and the stress group. (D, E) The active Caspase-3 activity of labyrinth trophoblastic cells, (F) the graph shows the ratio of the mean active caspase-3 (+) labyrinth trophoblastic cells to the total labyrinth trophoblastic cells in the control group and the stress group. (G, H) The active Caspase-3 activity of glycogen cells, (I) the graph shows the ratio of the mean active Caspase-3 (+) glycogen cells to the total glycogen cells in the control group and the stress group. (A, D, G) Control group, (B, E, H) stress group (TGC: Trophoblastic giant cell, LTC: Labyrinth trophoblastic cell, GC: Glycogen cell). The active Caspase-3 activity was calculated with HSCORE. The bars represent the mean ± S.E.M (\* p<0.05). Scale bar:50 µm.

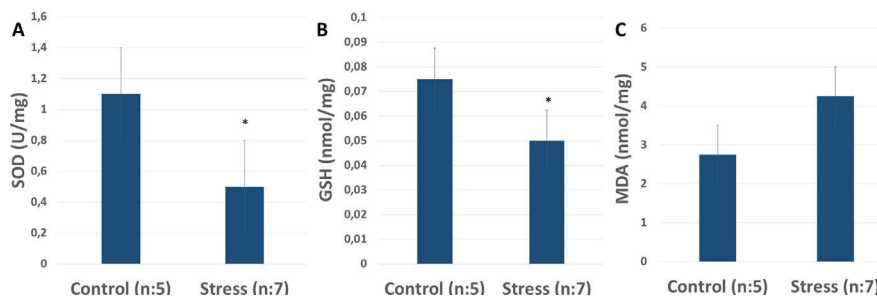


**Figure 8**  
(A, B) Bax immunoreactivity of trophoblastic giant cells, (C) graph shows the semi-quantitative results of Bax immunoreactivity of the trophoblastic giant cells in the control and stress groups. (D, E) Bax immunoreactivity of labyrinth trophoblastic cells, (F) graph shows the semi-quantitative results of Bax immunoreactivity of labyrinth trophoblastic cells in the control and stress groups. (G, H) Bax immunoreactivity of glycogen cells, (I) graph shows the semi-quantitative results of Bax immunoreactivity of the glycogen cells in the control and stress groups. (A, D, G) Control group, (B, E, H) stress group (TGC: Trophoblastic giant cell, LTC: Labyrinth trophoblastic cell, GC: Glycogen cell). The bars represent the mean ± S.E.M (\* p<0.005, p<0.001). Scale bar:50 µm.



**Figure 9**

(A, B) Bcl-2 immunoreactivity of trophoblastic giant cells, (C) graph shows the semi-quantitative results of Bcl-2 immunoreactivity of the trophoblastic giant cells in the control and stress groups. (D, E) Bcl-2 immunoreactivity of labyrinth trophoblastic cells, (F) graph shows the semi-quantitative results of Bcl-2 immunoreactivity of labyrinth trophoblastic cells in the control and stress groups. (G, H) Bcl-2 immunoreactivity of glycogen cells, (I) graph shows the semi-quantitative results of Bcl-2 immunoreactivity of the glycogen cells in the control and stress groups. (A, D, G) Control group, (B, E, H) stress group (TGC: Trophoblastic giant cell, LTC: Labyrinth trophoblastic cell, GC: Glycogen cell). The bars represent the mean  $\pm$  S.E.M. Scale bar:50  $\mu$ m.



**Figure 10**

Biochemical results. (A) SOD levels, (B) GSH levels and (C) MDA levels. The bars represent the mean  $\pm$  S.E.M (\*  $p < 0.05$ ).

## Discussion

Daily maternal weight gain is a result of the developing placenta and fetus and increasing maternal tissue (nutrients, extracellular liquid, blood volume, fat tissue and breasts) during pregnancy besides fetal growth (15). Our result supports that maternal stress cause decreased maternal body weights gain (16). In addition, IUGR is clinically defined as a birth weight below the tenth centile for gestational age where the fetus does not meet its growth potential (17). Analyses of fetal weight showed that CIS decreases significantly fetal body weight, which may be associated with IUGR (18).

The placenta plays a critical role in modulating maternal-fetal resource allocation. It may be effect on fetal growth and fetus' health. Placenta' metabolically active tissue responds some chaos by regulating the fetal supply of nutrients and exchange of oxygen-carbon dioxide between fetus and maternal blood (19).

Our results showed that there are no distinct differences between the two groups' placentas, which stained with hematoxylin, and eosin for histological examination. As a result, chronic stress don't affect morphology of placenta, but it doesn't mean that function has no effect.

Placental zones were same order from the maternal to the fetal surface these are; 1) The Decidua Basalis, 2) The Basal Zone and 3) The labyrinth zone besides placental cells were in right zone. The labyrinth zone contains fetal vessels. If the labyrinth zone is not appropriately vascularized with suitable patterning, branching and dilation, placental perfusion is impaired, resulting in poor oxygen and nutrient difusion (20). Our results showed that the labyrinth zone of stress group's placenta was significantly thinner. This result may explain etyology of low fetal weight.

We didn't find any studies that looked at Bax, Bcl-2, or Caspase-3 immunoreactivity in literature reviews.

In this context, the effect of inactivity stress on the expression and activity of Bax, Bcl-2 or Caspase-3 in placental cells was shown for the first time in our study.

Trophoblastic giant cells directly connect to the maternal tissue on the outermost part of the extraembryonic region and secrete cytokines, which are hormones specific to pregnancy (9). Labyrinth trophoblastic cells are located close to the maternal blood vessels and help transport in the fetomaternal circulation (10,11). The glycogen cells stock glycogen to supply the fetal energy need (12). As a result of our immunohistochemical analysis, we found that Caspase-3 immunoreactivity increased significantly in placental trophoblastic giant cells and glycogen cells in the stress group. The increase in Caspase-3 immunoreactivity is directly related to cell death. In this sense, increased apoptosis can be mentioned both in trophoblastic giant cells and in glycogen cells. This will lead to a reduction in placental functions of these cells due to a decrease in the number of trophoblastic giant cells and glycogen cells. These results support our thought that it may be one of the main causes leading to the decrease in fetal weights due to inactivity stress.

Bax is a pro-apoptotic protein that can induce cell apoptosis independently of the Caspase-3 pathway. The Bax pathway usually occurs via mitochondria (21). In our study, changes in Caspase-3 activity are observed in trophoblastic giant cells and in glycogen cells. The change of Bax level in labyrinth trophoblast cells suggests that placental cells go into apoptosis from different pathways. In this sense, we can say that labyrinth trophoblast cells go into apoptosis due to the mitochondrial pathway. This apoptotic effect may occur as a secondary event due to the direct effect of immobilization stress due to the decreased apoptosis of the glycogen cells, as well as the reduction of placental glycogen and energy sources. Previous studies have also reported findings indicating increased oxidative stress (22). We may also show another reason for the stimulation of mitochondrial apoptosis in oxidative stress in placental cells caused by inactivation stress in our biochemical parameters.

Reactive oxidative species sometimes harm placental development. In our study, antioxidant factors (SOD, GSH) of stress group's placenta was significantly lower and MDA (oxidant factor) is no distinct differences between the two groups' placentas. We can say that unchanged MDA levels caused to decrease SOD and GSH levels. The result is increased oxidative stress.

OS (oxidative stress) can stimulate apoptosis via ex-

ternal or intrinsic signals and also block some key apoptotic regulators, such as proteins of the Bcl-2 family. Bcl-2 family proteins play an important role in the intrinsic pathway of apoptosis (23). And also, excessive OS is associated with the pathologies of spontaneous abortion, PE and IUGR. According to our immunohistochemistry results; we conclude that CIS increases oxidative stress and demonstrated that maternal stress induces the apoptosis of placental cells, causes histologic damages in placental tissue. These placental damages are likely to cause a partial negative effect during fetal development.

## Conclusion

These results suggest that gestational stress causes placental dysfunctions by triggering apoptosis, reducing the labyrinth zone as well as increasing collagen levels, which may impair fetal development that may contribute to pathogenesis of IUGR.

## References

1. Watson ED, Cross JC. Development of structures and transport functions in the mouse placenta, *Physiology* (Bethesda). 2005 Jun;20:180-93.
2. Jefferey MR, Yasuhiro Y, Monika AW, Abby CC. Placental inflammation and oxidative stress in the mouse model of assisted reproduction, *Placenta*. 2011 Nov; 32(11): 852-858. Published online 2011 Sep 1. doi: 10.1016/j.placenta.2011.08.003
3. Herman, J.P., Mcklveen J.M., Ghosal S. et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response, *Compr. Physiol.* 6 (2016) 603-621. doi:10.1002/cphy.c150015.
4. Harris R.B.S., Chronic and acute effects of stress on energy balance: are there appropriate animal models?, *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 308 (2015) R250-R265. doi:10.1152/ajpregu.00361.2014.
5. Perkins G., Bossy-Wetzels E., Ellisman M.H., New Insights into Mitochondrial Structure during Cell Death, *Exp. Neurol.* 218 (2010) 183-192. doi:10.1016/j.expneurol.2009.05.021.
6. Straszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G., The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy, *Endocr. Rev.* 26 (2005) 877-897. doi:10.1210/er.2005-0003.
7. Uckan D., Steele A., Cherry et al. Trophoblasts express Fas ligand: a proposed mechanism for immune privilege in placenta and maternal invasion., *Mol. Hum. Reprod.* 3 (1997) 655-662. doi:10.1093/molehr/3.8.655.
8. Huppertz B., Frank H.G., Kingdom J.C.P., Reister F., Kaufmann P., Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta, *Histochem. Cell Biol.* 110 (1998) 495-508. doi:10.1007/s004180050311.
9. Demir R., İnsan plasentasında ışık mikroskopu, tarayıcı elektron mikroskopu bulguları ve ikizlerde perfüzyon incelemeleri, 1978.
10. Burtis C.A., Ashwood E.R., Tietz textbook of clinical chemistry, W.B. Saunders Company, Pennsylvania, 1994.
11. Benirschke K., The placenta in the litigation process, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162 (1990) 1445-1450. doi:10.1016/0002-9378(90)90904-L.
12. Benirschke K., Kaufmann P., Baergen R.N., Abortion, placenta of trisomies, and immunologic considerations of recurrent reproductive failure, in: *Pathol. Hum. Placenta*, 2006: pp. 762-

- 796.
13. Kaufmann P., Demonstration of cytoplasmic polyps from the human trophoblast by scanning electron microscopy, *Arch. Gynakol.* 211 (1970) 523.
  14. Schulze B., Schlesinger C., Miller K., Chromosomal mosaicism confined to chorionic tissue, *Prenat. Diagn.* 7 (1987) 451–453. doi:10.1016/j.ajpath.2011.02.031.
  15. Demir R., Demir A.Y., Yinanc M., Structural changes in placental barrier of smoking mother a quantitative and ultrastructural study, *Pathol. - Res. Pract.* 190 (1994) 656–667. doi:10.1016/S0344-0338(11)80744-2.
  16. Rassoulzadegan M., Rosen B.S., Gillot I., Cuzin F., Phagocytosis reveals a reversible differentiated state early in the development of the mouse embryo., *EMBO J.* 19 (2000) 3295–3303. doi:10.1093/emboj/19.13.3295.
  17. El-Hashash A.H.K., Warburton D., Kimber S.J., Genes and signals regulating murine trophoblast cell development, *Mech Dev.* 127 (2010) 1–20. doi:10.1007/s11103-011-9767-z.Plastid.
  18. Chakraborty D., Rumi M.A.K., Soares M.J., NK cells, hypoxia and trophoblast cell differentiation, *Cell Cycle.* 11 (2012) 2427–2430. doi:10.4161/cc.20542.
  19. Nadeau V., Bissonauth V., Charron J., Le rôle des kinases Mek1 et Mek2 dans la formation de la barrière hématoplacentaire chez la souris, (2012).
  20. Girardin F., Membrane transporter proteins: A challenge for CNS drug development, *Dialogues Clin. Neurosci.* 8 (2006) 311–321. doi:10.1016/0266-7681(94)90280-1.
  21. Wataganara T., Bianchi D.W., Fetal cell-free nucleic acids in the maternal circulation: New clinical applications, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1022 (2004) 90–99. doi:10.1196/annals.1318.015.
  22. Gavrieli Y., Sherman Y., Ben-Sasson S.A., Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation, *J. Cell Biol.* 119 (1992) 493–501. doi:10.1083/jcb.119.3.493.
  23. D'mello A.P., Liu Y., Effects of maternal immobilization stress on birth weight and glucose homeostasis in the offspring, *Psychoneuroendocrinology.* 31 (2006) 395–406. doi:10.1016/j.psyneuen.2005.10.003.
  24. Molehin D., Dekker Nitert M., Richard K., Prenatal Exposures to Multiple Thyroid Hormone Disruptors: Effects on Glucose and Lipid Metabolism, *J. Thyroid Res.* 2016 (2016). doi:10.1155/2016/8765049.
  25. Mairesse J., Lesage J., Breton C., et al. Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats, *AJP Endocrinol. Metab.* 292 (2007) E1526–E1533. doi:10.1152/ajpendo.00574.2006.
  26. Morrison J.L., Sheep models of intrauterine growth restriction: Fetal adaptations and consequences, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 35 (2008) 730–743. doi:10.1111/j.1440-1681.2008.04975.x.
  27. Jang E.A., Longo L.D., Goyal R., Antenatal maternal hypoxia: criterion for fetal growth restriction in rodents., *Front. Physiol.* 6 (2015) 176. doi:10.3389/fphys.2015.00176.
  28. Dimasuay K.G., Boeuf P., Powell T.L., Jansson T., Placental responses to changes in the maternal environment determine fetal growth, *Front. Physiol.* 7 (2016) 1–9. doi:10.3389/fphys.2016.00012.
  29. Gundogan F., Elwood G., Mark P., Feijoo A., Longato L., Ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in rat placenta: Relevance to Pregnancy Loss, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 34 (2010) 415–423. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.01106.x.Ethanol-Induced.
  30. Neale D.M., Mor G., The role of Fas mediated apoptosis in pre-eclampsia, *J. Perinat. Med.* 33 (2005) 471–477. doi:10.1515/JPM.2005.085.
  31. Yasemin Aksoy, The Role Of Glutathione In Antioxidant Mechanism, *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2002;22(4):442-8.
  32. Murat Baflar, Mehmet Türker, Tülay İrez, Oktay Arda, Süperovulasyon Protokolünde Kullanılan GnRH Agonistinin Oosit Olgunluğu ve Çapına Etkileri, *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2008; 39(2): 41-48 ISSN: 1300-5227.
  33. Erica D. Watson, James C. Cross, Development of Structures and Transport Functions in the Mouse Placenta, *Physiology (Bethesda).* 2005 Jun;20:180-93.



## A NEW CENTER, ISPARTA CITY HOSPITAL OPEN HEART SURGERY: RESULT OF FIRST 106 CASES

### YENİ BİR MERKEZ, ISPARTA ŞEHİR HASTANESİ AÇIK KALP CERRAHİSİ: İLK 106 VAKA SONUÇLARI

Ersin ÇELİK<sup>1</sup>, Ahmet Rıfık ÇORA<sup>1</sup>, Kadir Burhan KARADEM<sup>2</sup>, Murat YILDIRIM<sup>1</sup>, Harun DÜVER<sup>1</sup>, Mehmet Ali YÜKSEK<sup>1</sup>, Şenol GÜLMEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Isparta Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Isparta

<sup>2</sup>Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta

**Cite this article as:** Çelik E, Çora AR, Karadem KB, Yıldırım M, Düver H, Yüksek MA, Gülmen Ş. A New Center, Isparta City Hospital Open Heart Surgery: Result of first 106 Cases. Med J SDU 2021; 28(1): 41-46.

#### Öz

##### Amaç

Isparta Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde yapılan ilk 106 açık kalp ameliyatının sonuçları değerlendirildi.

##### Gereç ve Yöntem

Mayıs 2018- haziran 2019 tarihleri arasında açık kalp ameliyatı yapılan toplam 106 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik verilere bakıldığında 32(30.2%) kadın, 74(69.8%) erkek hasta olup ortalama yaş 64 ± 10 saptandı. Toplam 5 (4.7%) hastaya kapak cerrahisi, 101 (95.3%) hastaya koroner arter baypas greftleme cerrahisi uygulanmış olup bunların 5 (5%) tanesi acil şartlarda operasyona alınmışlardır.

##### Bulgular

Postoperatif 5 (4.7%) hastada mortalite gözlenmiştir. Toplam 4 (3.8%) hasta revizyon cerrahisine alınmıştır. İki (1.9%) hasta kanama, 1 (0.9%) hasta ventriküler aritmi nedeni ile erken revizyona, 1 (0.9%) hasta sternal ayrılma nedeni ile 7. gün revizyona alınmıştır. Toplam 4 (3.8%) hastada postoperatif nörolojik komplikasyon gelişmiştir. Hastaların yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri de euroSCORE risk grupları,

glomerrüler filtrasyon değeri düzeyleri, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve diabetes mellitus varlığına göre tek tek değerlendirildi. Kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığında yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri anlamlı olarak uzamakta diabetes mellitus varlığında değişmemektedir.

##### Sonuç

Şehir hastaneleri portföyü içerisinde yeni kurulan bir açık kalp merkezi olmamıza rağmen uygun mortalite, morbidite oranları ile yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri literatür ve açılan merkezlerinin ilk verileri incelendiğinde ilk 106 vakamızda başarılı olduğumuzu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Açık kalp cerrahisi, koroner arter baypas greftleme, yeni bir kalp merkezi

##### Abstract

##### Objective

First 106 open heart operation cases evaluated in Isparta City Hospital Cardiovascular Surgery Clinic.

##### Materials and Methods

One hundred and six open heart surgery patients from May 2018 to June 2019 were evaluated ret-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr.ersincelik@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 16.12.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.04.2020

ORCID IDs of the authors: E.Ç. 0000-0002-0015-3280; A.R.Ç. 0000-0002-4892-9463;

K.B.K. 0000-0003-2410-8318; M.Y. 0000-0002-1625-3876; H.D. 0000-0002-6443-0523;

M.A.Y. 0000-0002-1316-7606; Ş.G. 0000-0002-4549-8434

respectively. Thirty two (30.2%) were female and 74 (69.8%) were male with the mean age of  $64\pm 10$ . Totally 5 (4.7%) were valve replacement and 101 (95.3%) were coronary artery bypass grafting, and 5 (5%) of these operations were emergent cases.

### Results

Overall mortality was 5(4.7%). Reoperation rate was 4 (3.8%); 2 (1.9%) of which were re-operated for haemorrhagia, 1 (0.9%) for ventricular arrhythmia and 1 (0.9%) for late sternal dehiscence after 1 week of the first operation. Neurologic complication was occur in 4 (3.8%) patient. Glomerular filtration rate, age, ejection fraction, euroSCOREs, intensive care unit follow up time and postoperative discharging days were

evaluated. In the presence of chronic obstructive pulmonary disease, intensive care unit and hospital stay periods significantly increase but they remain normal in the presence of diabetes mellitus.

### Conclusion

Although our heart center is a new onset center among the city hospitals, we think that our center has had a remarkable success in the first 106 patients in terms of the morbidity and mortality rates and intensive care unit and overall hospital stay periods in comparison with the published databases.

**Keywords:**Open heart surgery, coronary artery bypass graft, a new heart center.

## Introduction

After a heart-lung machine used by Gibbon in 1953, the techniques that had been used for open heart surgery began to develop worldwide as well as in our country (1). In Turkey, Dr. Mehmet Tekdoğan performed the first open heart surgery in 1963 at Hacettepe University (2). Open heart surgeries and open heart surgery centers began to develop and increase in our country in a harmony with the development of open heart surgery worldwide. At present time, open heart surgeries are performed with acceptable mortality and morbidity rates in many hospitals of our country.

Isparta City Hospital, which is established with collaboration of Ministry of Health and private sector, is the second city hospital that has been founded as 'City Hospital' in Turkey. In our article, we aim to evaluate the results of the first 106 open heart surgery cases from May 2018 to June 2019 performed at Isparta City Hospital founded with the coordination of Istanbul Siyami Ersek Hospital. This study is the first study that evaluates the results of open heart surgical cases among all new onset city hospitals in Turkey.

## Materials And Methods

One hundred and six patients' data that included open heart surgery between may 2018 and june 2019 was retrospectively evaluated. The study was started after obtaining the permission numbered 29.11.2019/317 from the local ethics committee of Isparta Süleyman Demirel University. The written consent form was obtained from all patients. Detailed medical history, physical examination and routine blood tests, echocardiogram, electrocardiogram, carotid doppler ultrasonography (CDU), chest radiograms and respirato-

ry function tests were performed on all patients that were planned to have an open heart surgery. Internal medicine consultation was requested from patients who had a previous diagnosis of diabetes mellitus (DM) and patients who did not have a diagnosis of DM but whose fasting blood glucose was  $>126$  mg/dl and the diagnosis of DM was confirmed. Patients who had previously received antihypertensive treatment and those who had  $>130/85$  mm/Hg blood pressure during clinical follow-up were considered hypertensive (HT) patients. Patients on routine hemodialysis program were evaluated as chronic kidney failure. Further examination of stenosis was done on the patients that had 40% or more stenosis in CDU, with carotid computed tomography and angiogram if needed. All patients that had Chronic Pulmonary Obstructive Disease (COPD) were evaluated by a chest physician with pulmonary function test or by arterial blood gas examination and those who could not perform pulmonary function tests were evaluated with physical examination.

Median sternotomy was applied in all patients. Except in beating heart surgery, cardiopulmonary bypass was performed by using aortocaval cannulation technique in all patients. Cardiac arrest was achieved by using cold blood cardioplegia and topical hypothermia. Cardiac arrest maintained by using intermittent antegrade cold blood cardioplegia infusions. In patients that had low ejection fraction (EF), multi vessel disease (MVD) and poor ventricular function, continuous retrograde cold blood cardioplegia infusion was given in addition to antegrade intermittent cold blood cardioplegia. Left internal mammary artery (LIMA) was used in 98 patients. Only in 3 patients that needed emergent surgery, LIMA was not used for grafting. In 1 patient, LIMA was not used due to the older age and serious sternal osteoporosis. Saphenous vein graft was used

for grafting of other coronary arteries. Warm blood cardioplegia was given in all patients just before removing the cross-clamp. All proximal anastomosis were performed by using side clamp. All early postoperative patient follow ups were done in third degree cardiovascular surgery intensive care unit. After cardiac and hemodynamic stabilization, all patients were taken to the cardiovascular surgery service following the removal of all chest tubes, central venous lines and urinary catheters.

### Statistical Analysis:

IBM SPSS 22.0 package program (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. The normal distribution of the quantitative data was analyzed through Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Descriptive data were expressed as mean (standard deviation), median (min-max), number and frequency. Mann-Whitney U test was used for the comparison of the quantitative data of the 2 groups that did not present normal distribution. Fisher's Exact tests were used for the comparison of the qualitative data. The Kruskal-Wallis test was used to compare the quantitative data of the 3 groups with no normal distribution. If statistical significance had been obtained in Kruskal-Wallis test, Tamhane's test would have been used in post-hoc analyzes in order to find the group causing the difference. Spearman correlation analysis was performed to identify the factors associated with recurrent disease. A two-tailed p-value <0.05 was considered as statistically significant.

## Results

Open heart surgery was performed on 32 (30.2%) women and 74 (69.8%) male, totally 106 patients between may 2018 and june 2019. Postoperative mortality rate was 5 (4.7%). Three (3%) of these 5 cases (5%) were emergent surgical procedure for having hemodynamic instability. These 5 patients all died be-

cause of low cardiac output state caused by serious cardiac decompensation. Totally 4 (3.8%) patients were re-operated. Two of them (1.9%) were taken for haemorrhagia, 1 (0.9%) for ventricular arrhythmia in early postoperative period, and 1 (0.9%) for sternal dehiscence late on 7th postoperative day. Postoperative neurologic complication was seen in 4 (3.8%) patients and among these patients, 1 (0.9%) patient had carotid stenosis and after transient ischemic attack, no neurologic deficit remained. In the 2 (1.9%) of these 4 patients, hemiplegia was seen but all neurologic deficits recovered without causing any neurologic deficits. One (0.9%) patient developed permanent hemiplegia despite physiotherapy.

Glomerular filtration rates (GFR), age, EF, euroSCOREs, intensive care unit follow up days and postoperative discharging days were evaluated (Table 1).

Valve surgery was performed in 5 (4.7%) and coronary bypass surgery was performed in 101 (95.3%) patients. Five (5%) of these were emergent surgical procedure. Valve type and coronary bypass vessels listed in Table 2.

DM was seen in 60 (56.6%), HT in 49 (46.2%) and COPD was seen in 52 (49.1%) patients and these comorbid factors were determined as the most common comorbidities among our patients. Distribution of the comorbidities was listed in Table 3.

All patients classified by using Ministry of Health Social Security Institution euroSCORE risk scoring form. According to this system; 43 patients were determined as low risk group (0-3 points), 44 of them were in moderate (4-6 points) and 19 of them were in high risk group (7 points and up). Two mortality (4.7%) in low risk, 2 mortality (4.5%) in moderate, and 1 mortality (5.3%) in high risk group patients was seen (Table 4).

**Table 1** Review Parameters

	Median (min – max)
Age (mean±SD)	64±10
EF	60 (25 – 65)
GFR	86 (36 - 108)
Euro Score	4 (0 – 13)
ICU Stay Time	3 (1 – 22)
Day of Discharged	7 (4 – 62)

EF: Ejection Fraction GFR: Glomerular Filtration Rate ICU: Intensive Care Unit



Patients' intensive care unit and hospital stay days were examined according to their euroSCORE, GFR, COPD and DM presence. Patients that had COPD had longer hospital stays and intensive care unit follow ups. But hospital stay and intensive care unit follow up periods were not changed among diabetic patients (Table 5). There were no statistical correla-

tion found between GFR and intensive care unit follow up days and hospital stay days (r/p: 0.045/0.649 and -0.111/0.270). There was no statistical significance between euroSCORE risk groups and intensive care stay periods (p:0.963) but hospital stay days seemed to increase when euroSCORE risk group increased (p:0.018) (Table 6).

**Table 2** Operations

Type of Operations	n (%)
CABG x 1	4 (3.8%)
CABG x 2	15 (14.2%)
CABG x 3	56 (52.8%)
CABG x 4	23 (21.7%)
CABG x 5	3 (2.8%)
AVR	3 (2.8%)
MVR	2 (1.9%)

CABG: Coronary Artery Bypass Graft AVR: Aortic Valve Replacement MVR: Mitral Valve Replacement

**Table 3** Comorbidities

Comorbidities	n (%)
Diabetes Mellitus	60 (56.6%)
Hypertension	49 (46.2%)
Chronic Pulmonary Obstructive Disease	52 (49.1%)
Carotid Stenosis	15 (14.2%)
Parkinson's Disease	1 (0.9%)
Diabetic Food	1 (0.9%)
Chronic Renal Failure	1 (0.9%)
Hyperthyroidism	2 (1.9%)
Hypothyroidism	2 (1.9%)
Epilepsy	2 (1.9%)
Peripheral Artery Disease	2 (1.9%)

**Table 4** Distribution of patients according to risk groups and mortality rates

	Euro Risk Group			
		Low Risk	Modarate Risk	High Risk
		n (%)	n (%)	n (%)
Exitus	No	41 (95.3%)	42 (95.5%)	18 (94.7%)
	Yes	2 (4.7%)	2 (4.5%)	1 (5.3%)

**Table 5** Effect of DM and COPD on ICU stay and discharge time

		ICU Stay Time [Median (min – max)]	Day of Discharged [Median (min – max)]
Diabetes Mellitus	No	3 (2 – 21)	7 (5 – 62)
	Yes	2 (1 – 22)	7 (4 – 22)
	p-value	<sup>a</sup> 0.118	<sup>a</sup> 0.560
COPD	No	2 (1 – 5)	7 (4 – 62)
	Yes	3 (1 – 22)	8 (5 – 33)
	p-value	<sup>a</sup> 0.034*	<sup>a</sup> 0.027*

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test. \*p<0.05 ICU: Intensive Care Unit COPD:Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**Table 6** Effect of EuroSCORE risk group on ICU stay and discharge periods

	EuroSCORE Risk Group			p-value
	Low Risk	Modarate Risk	High Risk	
	[Median (min – max)]	[Median (min – max)]	[Median (min – max)]	
ICU Stay Time	3 (1 – 9)	3 (2 – 21)	3 (1 – 22)	<sup>a</sup> 0.963
Day of Discharged	7 (4 – 62)	8 (5 – 33)	7 (5 – 22)	<sup>a</sup> 0.018*

<sup>a</sup>Kruskal Wallis test. \*p<0.05 ICU: Intensive Care Unit

## Discussion

In recent years cardiovascular diseases have become a leading cause of mortality among the midlife and older patients and 30% cause of all mortality causes worldwide (3). According to Turkish Statistic Institution (TUIK), cardiovascular diseases were the leading cause of mortality (40.4%) in Turkey (4). According to TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) study performed in our country, there were about 3-3.5 million coronary artery patients in Turkey (5). Along with its benefit to the economy of the country, performing open heart surgeries in cities where coronary patients lived was important with regard to early intervention and ease of access to operation facilities (6). For this reason many open heart performing centers began to emerge in Turkey.

Based on the evaluations that were made among new-onset open heart surgery centers; Demirtaş and colleagues (7) and Fındık and colleagues found that CABG was the most frequent operation that was performed in cardiovascular surgery clinics at the rates of 89.5% and 82.8% respectively (8) In our clinic, CABG is also the leading operation at the rate of 95.3%.

According to metaanalysis of 22 centers; Guida and colleagues found the mortality rate at 2.95% (9). Fındık and colleagues, Demirtaş and colleagues and Kocabeyoğlu and colleagues reported these mortality rates 3.6%, 3.2% and 6.2% respectively (7,8,10). We have 4.7% mortality rate with 5 patients in our clinic and when we exclude the emergent cases, our mortality rate decrease to 1.94% with 2 patients. Our mortality rate is in the range of overall mortality rates that were published in literature.

The mean EF was 60% in our 106 patients. Among these patients EF <40% was detected in 14 cases. According to the assessments of the new-onset clinics in Turkey that had reported their EF values, EF values in our clinic was detected higher (8,10). In the study of Kocabeyoğlu and colleagues among these centers, <40% EF was detected in 25 cases and a total of 195 cases were evaluated (10). In the meantime, in the study of Fındık and colleagues, <30% EF was found in 10 patients out of 500 patients (8). Even though our average EF value is high, the rates of patients with <40% EF are similar when evaluated over total cases.

We have mortality rate of 2 (4.7%) patients in low risk, 2 (4.5%) in moderate risk and 1 (5.3%) in high risk group. According to Kocabeyoğlu and colleagues, Demirtaş and colleagues, in high risk group, there was found 12.5% and 3.2% mortality rates respectively (7,10). There is a discordance of the rates between these publications and our study and we think that this discordance is due to the usage of different score systems and the inadequacy of the scoring system that is used by Social Security Institution.

Reoperations after open heart surgery are usually performed due to many complications including haemorrhagia, cardiac tamponade, malignant arrhythmias due to early graft occlusions and low cardiac output states. Haemorrhagia is the leading cause of the reoperations after open heart surgery with the rate of 80% (11). In our clinic, we have 4 reoperations, 2 (1.9%) for haemorrhagia, 1 (0.9%) for malignant arrhythmia and 1 (0.9%) for late sternal dehiscence after a week from the first operation, respectively. Among these patients, we have 1 (25%) mortality caused by low output state that was re-operated for haemorrhagia. The other re-operated 3 (%75) patients recovered uneventfully and discharged from hospital. According to Kaiser and colleagues postoperative reoperation rate is found to be 3.9% (12). Fındık and colleagues, Ateş and colleagues found mortality rates at 3% and 3.39% respectively (8,13). In our study, reoperation rate is in the range of recent studies with the rate of 3.8%.

Neurologic complications can be seen in CABG operations at rate of 3.1%. These complications increase the mortality rates as well as hospital stay periods and decrease the cost effectiveness (14). We have 4 (3.8%) neurologic complications in our clinic. Two of these patients (1.9%) that developed right hemiparesis stayed in intensive care unit 3 to 7 days and discharged without any sequel at 10th and 13th postoperative days, respectively. One patient (0.9%) that developed left hemiplegia stayed 4 days in intensive care unit and discharged from hospital at postoperative 64th day with hemiplegia sequel.

Fındık and colleagues reported  $2.7 \pm 1.5$  (2-27) days in intensive care unit, and  $7.1 \pm 1.7$  (4-28) days in hospital (8). Demirtaş and colleagues reported  $3.4 \pm 1.7$  days in intensive care unit and  $7.2 \pm 3.7$  days in hospital (7). And also according to Yasım and colleagues that reported from an evaluation of a new-onset center, overall intensive care unit stay was found  $1.36 \pm 0.57$  (1-4) and hospital stay was found  $3 \pm 3$  (1-22) days (13). In our study we found intensive care unit stay  $3 \pm 3$  (1-22) days and  $8.44 \pm 2.54$  days of hospital stay,

correlated with the studies that had been reported before in literature.

## Conclusion

Although our heart center is new onset among the city hospitals we think that our center has had a remarkable success in the first 106 patients in terms of morbidity and mortality rates and intensive care unit and overall hospital stay days in comparison with the published databases. We also think that the quantity and diversity of our cases will increase in future days.

## References

- Gibbon JH Jr. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg* 1978;135:608-19
- Aktan K. Göğüs, kalp ve dammar cerrahisi. In: Unat EK, ed. *Tıp Dallarındaki İlerlemeler Tarihi*. İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1988:156-62
- European Cardiovascular Disease Statistics-British Heart Foundation and European Heart Network-2010
- Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedenleri İstatistikleri, 2014 [cited 2015 March 30] Available from: [tuik.gov.tr](http://tuik.gov.tr)
- Onat A, Sarı İ, Tuncer M, ve ark. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalite analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:611-7
- Kıralı K, Güler M, Ekim H, et al. Yeni Bir Kalp Merkezi: Van Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ilk sonuçlar. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;9:74-8
- Demirtaş E, Atılğan K, Ünal Kantekin Ç, Çiçekoğlu F. Yeni Kurulan Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğimizin Erken Dönem Sonuçları. *Bozok Tıp Derg* 2018;8(1):59-65
- Fındık O, Barış Ö, Düzyol Ç, ve ark. Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Açık Kalp Cerrahisi: İlk 500 Olgunun Değerlendirilmesi. *Kosuyolu Heart J* 2015;18(1):34-8
- Guida P, Mastro F, Scarscia G, Whitlock R, Paparella D. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta-analysis of 22 studies involving 145.592 cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 Dec;148:3049-57
- Kocabeyoğlu SS, Çetin E, Özyüksel A, ve ark. Yeni bir kalp cerrahisi kliniği: Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ilk 195 vakanın sonuçları. *Kosuyolu Heart J* 2014;17:20-5
- Steven M. Fiser, Curtis G. Tribble, John A. Kern, et al. Cardiac reoperation in the ICU. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1888-93
- Kaiser GG, Naunheim KJ, Fiorre AC. Reoperation in the ICU. *Ann Thorac Surg* 1990;49:903-8
- Ateş M, Kayacioğlu İ, Şaşkın H, et al. Revision operations due to hemorrhage after open heart surgery (Two years follow up) *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;11:207-10
- Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1857-63
- Yasım A, Aşık R. A New open heart surgery center: The experience of three years in Kayseri Government Hospital. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;12:22-5

## CLINICAL FINDINGS AND BLOOD GAS PARAMETERS IN PATIENTS PRESENTED WITH DYSPNEA

### DİSPNE İLE GELEN HASTALARDA KLİNİK BULGULAR VE KAN GAZI PARAMETRELERİ

Müge TÜRKER<sup>1</sup>, Ekim SAĞLAM GÜR MEN<sup>1</sup>, Adnan BİLGE<sup>1</sup>, Cumhur Murat TULAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar University School of Medicine, Emergency Department, Manisa, Turkey

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar University School of Medicine, Thoracic Surgery Department, Manisa, Turkey

**Cite this article as:** Türker M, Sağlam Gürmen E, Bilge A, Tulay CM. Clinical Findings And Blood Gas Parameters In Patients Presented With Dyspnea. Med J SDU 2021; 28(1): 47-55.

#### Öz

#### Amaç

Acil servise dispne şikayet ile başvuran hastalarda, OCS-9 skoru kullanılarak klinik durumu belirlemek.

#### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, solunum sıkıntısı olan 373 hasta retrospektif olarak incelenerek gerçekleştirildi. Dispne ile başvuran hastalarda, 3 önemli kan gazı parametresi kullanılarak (pH, baz açığı, laktat seviyesi) OCS-9 değeri hesaplandı. Klinik ve kan gazı parametreleri (OCS-9 skorları), hastaların son durumları ( taburcu, servis yatış, yoğun bakım yatış, ölüm) ile karşılaştırıldı.

#### Bulgular

Hasta klinik sonuçlandırmalarının istatistiksel karşılaştırmasında, OCS-9 skoru anlamlı olarak bulundu. Servis yatışı olan veya taburcu edilen hastaların OCS-9 skoru, yoğun bakım yatışı yapılan hastalara göre daha yüksekti. OCS-9 skorunun cut-off değeri 1 kabul edildiğinde, yoğun bakım yatış ve ölüm öngörme duyarlılığı %46.9 ve özgüllüğü %77.08 olarak bulundu.

#### Sonuç

OCS-9 skorunun, acil servise dispne ile başvuran hastalarda klinik sonuçları ve kısa süreli prognozu

öngörmede bir yöntem olarak kullanılabilceğini düşünürüz.

**Anahtar Kelimeler:** Kan gazı; Klinik sonuç; Dispne; Acil servis; OCS-9

#### Abstract

#### Objective

To determine the effectiveness of Objective Classification Scale (OCS-9 scores) at the emergency department on the patients presenting with complaints of dyspnea.

#### Materials and Methods

The study was performed retrospectively on 373 patients with respiratory distress. Three important parameters of blood gas (pH, base deficit, lactate level) were used to calculate the OCS-9 value of patients who were admitted with dyspnea. Clinical parameters and blood gas parameters (OCS-9 scores) were compared with the outcome status of the patients (discharge, service stay, intensive care stay, exitus).

#### Results

In the differentiation of the clinical outcomes of the patients, the effectiveness of the OCS-9 value was found to be significant. OCS-9 scores of the patients who were hospitalized at a regular ward or who were

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: cumhurtulay@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 19.02.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 22.04.2020

ORCID IDs of the authors: M.T. 0000-0003-3302-1513; E.S.G. 0000-0002-8672-6181;

A.B. 0000-0002-2832-5152; C.M.T. 0000-0001-8593-9233

discharged were higher than those who were hospitalized at the intensive care unit (ICU). When cut-off value for OCS-9 score was accepted as 1, its sensitivity for predicting exitus and hospitalization at an ICU was 46.9% and specificity was 77.08%.

### Conclusion

We suggest that the OCS-9 score may be used as

a method to help predict clinical outcomes and short term prognosis in patients presenting to the emergency room with dyspnea.

**Keywords:** Blood gases; Clinical outcome; Dyspnea; Emergency Department; Objective Classification Scale-9

## Introduction

Dyspnea is a symptom that can be expressed in different ways depending on the sociocultural and physiological status of the patients such as dyspnea, air starvation, and difficulty in breathing (1). Dyspnea is a common symptom which significantly decreases the patients' life quality and is seen in a quarter of outpatients and in a half of the patients who admitted to tertiary hospitals (2). Previous studies have found that mild to moderate dyspnea was present in 9-13% of the population. In the United States of America, 3-4 million admissions to emergency departments occur annually (2, 3).

Acute myocardial infarction (AMI) and congestive heart failure (CHF) are the most common cardiac causes in the differential diagnosis of dyspnea, while chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, pneumonia and, pneumothorax are common causes of lung origin (4). Although dyspnea is one of the most common symptoms in emergency departments, it is very difficult to differentiate between the cardiac and extracardiac causes (5). Correct and rapid diagnosis of dyspnea by emergency physicians is necessary because it may be a symptom of potentially fatal diseases (6). The multiplicity of causes makes it difficult to create a simple algorithm to approach dyspnea. (7, 8). Diagnostic methods used to evaluate the cause of dyspnea include history, physical examination, chest radiography, electrocardiography, and laboratory evaluations (9). Arterial blood gas measurements have a great role in evaluating the pathophysiology, and mechanism of respiratory failure, in assessing the degree of compensation, and in diagnosing and monitoring acid-base status. Monitorization of blood gases and evaluation of lactate in critical patient care resulted in lower mortality compared with patients treated with standard methods. Arterial blood gas analysis is an important diagnostic procedure that can be used for the classification of patients with shortness of breath.

Objective evaluation of the severity of dyspnea is an important milestone in emergency departments, and

parameters of arterial blood gases are used for describing correctly the severity of dyspnea. For objective evaluation of dyspnea, pH, base excess (BE), and lactate levels could be used for calculating OCS-9 scores.

The purpose of this study was to predict clinical outcomes and short term prognosis in patients presenting to the emergency room with dyspnea by using OCS-score.

## Materials And Methods

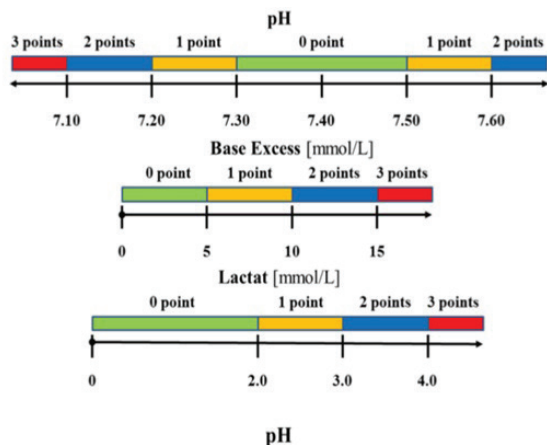
### Study Design

This retrospective study was performed on 373 patients who admitted to a university emergency clinic giving tertiary level healthcare between January 2015 and August 2017 with dyspnea. After approval by the ethics committee, the data were obtained from the hospital automation system. (Manisa Celal Bayar University School of Medicine Ethics Committee 11/8/2017 / 20.478.486) No consent form was obtained from the patients due to retrospective nature of the study. Research and publication ethics were followed in this study. Patients' files were screened and blood gas parameters were evaluated. Socio-demographic characteristics of the patients like age and sex, comorbid diseases and outcome status (discharge, service stay, intensive care stay, exitus) were determined. Physical examination and clinical findings of the first visit (saturation, number of breathing, pulse, arterial blood pressure) were recorded. The cases were defined as severe dyspnea in the presence of at least one of the clinical findings together with the presence of one of the findings of the physical examination showing severe dyspnea (Table 1).

Objective Classification Scale (OCS)-9 which assesses three important parameters (pH, base deficit, lactate level) was used for blood gas analysis (Figure 1). The highest score is 9 and the severity of dyspnea increases with an increasing score.

Clinical parameters and blood gas parameters (OCS-

9 scores) were compared with the outcomes of the patients (discharge, hospitalization at a ward, hospitalization at intensive care unit, exitus). The associations between the outcomes and OCS-9 scores were evaluated.



**Figure 1**  
Objective Classification Scale (OCS) -9

### Statistical Analysis

Data were evaluated using SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences), IBM, USA. The power analysis of the OCS-9 score in the design of a significant difference analysis between severe patients in intensive care unit / exitus and groups of discharged patients was made with GPower 3.1.9.2. As a result of the pilot application, the effect size was determined as

0.31. It was determined that the total number of cases with 80% power and 0.05 error margin should be included in the study in a total of 356 cases, of which 236 were in the mild group and were 120 in the severe group.

Descriptive statistics for the continuous variables (characteristics) were presented as mean, standard deviation (SD), while count and percent for the categorical variables. Normal distribution of parameters was tested with the Kolmogorov Smirnov test. The Mann-Whitney U test was used for the analytical statistics when independent two groups were compared, and Kruskal-Wallis test was used when more than two independent groups were compared while the parametric test assumptions were not met. Chi square test and Fischer's Exact test were used when dicotom data were compared. ROC analysis was performed for estimation of OCS-9 score on intensive care unit admission and exitus. ROC curve was used to present the relationship between both sensitivity and specificity.

The results were evaluated with a 95% confidence interval and  $p < 0.05$  significance level.

### Results

A total of 373 patients were included in this study. Among them 124 (33.3%) were females and 249 (66.8%) were males. The mean age of the patients was  $68.2 \pm 15.03$ . The mean systolic blood pressure was  $125.9 \pm 26.05$  mmHg, and the mean diastolic blood pressure was  $77.4 \pm 14.9$  mmHg. The mean pulse rate

**Table 1** First Visit Physical Examination Findings

Clinical Parameters	Present	Absent
	Presence of any of the following;	Absence of these findings
Use accessory respiratory muscles	Is he/she using accessory respiratory muscles?	
Orthopnea	Is he/she orthopneic?	
Tripod-fishmouth appearance	Is there a tripod-fishmouth appearance?	
Cyanosis	Is he/she cyanotic?	
Consciousness	Is he/she unconscious?	
SpO <sub>2</sub>	Saturation at admission <90	Saturation at admission ≥90
Number of breathing	Number of breathing ≥24	Number of breathing <24
Heart rate	<60 or >100	Normal
Tension	Systolic <90 or >130	Systolic 90-130
	Diastolic <60 or >90	Diastolic between 60-90

was 100.5±18.5 pulse/minute, body temperature was 37.1±1.6 °C, respiration rate was (RR) 24.2±7.3, and oxygen saturation was 89.7±6.6%. Severe dyspnea was detected in 137 (36.7%) patients. Demographic features and the first visit clinical findings of the patients are shown in Table 2.

Comorbidity was present in 175 patients (46.9%). The most common accompanying disease was hypertension (23.9%), which was followed by COPD (22.5%). The mean OCS-9 score and clinical parameters of the patients who had or didn't have comorbidity were compared. Age, SBP, DBP, pH, PCO2, HCO3, and base deficit values were significantly different according to the presence of comorbidity (Mann-Whitney U p<0.05; Ki-Kare p<0.05; Fisher's Exact p<0.05). The mean age, SBP, DBP, PCO2, and base deficit scores of the patients with comorbidity were higher and SpO2, pH, PO2, HCO3, and lactate levels were lower than those without comorbidity. No difference could be found in OCS-9 scores according to the presence of comorbidity (p=0.9).

The mean pH of the blood gases of the patients was 7.4±0.1, base deficit was 0.36±5.6, and the mean lactate was 1.99±1.6.

Distribution of the patients according to the OCS-9 classification is shown in Table 3.

In our study, statistically significant differences were detected between patients who had or who didn't have severe dyspnea at first visit according to respiratory rate, SpO2, pH, PO2, PCO2, HCO3, base deficit, and lactate (Mann-Whitney U, p<0,05). Statistically significant differences were detected in both groups according to OCS-9 scores (Mann-Whitney U, p<0.05) (Table 4).

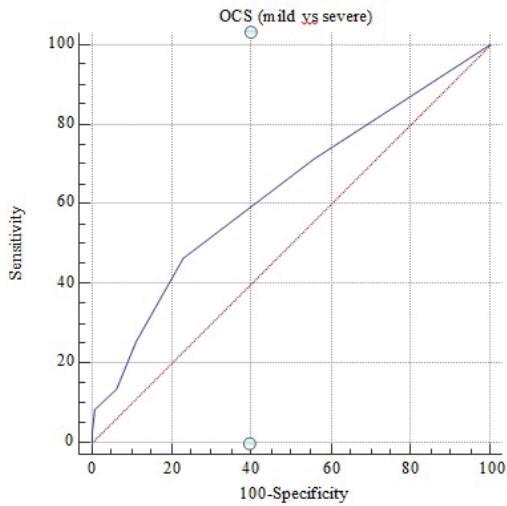
When we grouped the patient outcomes as discharged, hospitalized at a ward, or hospitalized at an ICU, statistically significant difference was detected according to OCS-9 scale (p<0.001) (Table 5). The mean OCS-9 score of the patients who were discharged or hospitalized at a ward was significantly lower than that of the patients who were hospitalized at an ICU.

In our study, patients whose outcomes were exitus or hospitalization at an ICU were classified as severe patients and patients who were discharged or hospitalized at a regular ward were classified as mild patients. In the differentiation of the clinical outcomes of the patients, the effectiveness of the OCS-9 value was found to be significant (The areas under the ROC curves

**Table 2** Demographic and Clinical Features of the Patients

	(n) Mean±SD	
<b>Age</b>	(373) 68.2±15.03	
<b>SBP (systolic blood pressure)</b>	(373) 125.9±26.05	
<b>DBP (diastolic blood pressure)</b>	(373) 77.4±14.9	
<b>Pulse rate</b>	(373) 100.5±18.5	
<b>Body temperature</b>	(373) 37.1±1.6	
<b>Breath rate</b>	(373) 24.2±7.3	
<b>SpO<sub>2</sub></b>	(373) 89.7±6.6	
		<b>N</b>
<b>Gender</b>	<b>Female</b>	124
	<b>Male</b>	249
<b>Severe dyspnea</b>	<b>Absent</b>	236
	<b>Present</b>	137

(AUC) (Figure 2). When OCS-9 cut-off value was taken as 1, the sensitivity for the prediction of exitus and hospitalization at an ICU was 46.9% and the specificity was 77.08%. Comparisons of SBP, DBP, pulse, and breath rate according to this cut-off score were statistically significant (Mann-Whitney U,  $p < 0.05$ ). SBP and DBP were higher and pulse and breath rates were lower in patients with  $OCS-9 < 1$ .



**Figure 2**  
OCS-9 ROC Analysis

There were weak positive correlations between OCS-9 scores and pulse and breath rates and weak negative correlations between OCS-9 score and SpO<sub>2</sub> (Spearman's rho  $p < 0.05$ ). OCS-9 scores increased with increasing breath rate and pulse rate and decreased with increasing SpO<sub>2</sub>.

The presence of comorbidity was statistically significantly different between patients who were discharged or hospitalized at a ward and the patients who were hospitalized at ICU ( $p = 0.007$ ). 71.4% of the patients without comorbidity were mildly ill (discharged or hospitalized at a ward) while this ratio was 58.1% in patients with comorbidity. Severe dyspnea (exitus, hospitalization at intensive care unit) was found in 41.9% of the patients with comorbidity and in 28.6% of the patients without comorbidity.

No statistically significant difference could be found in OCS-9 scores after the categorization of the patients according to risk groups (<50 years, 50-70 years, and >70 years) but there were significant differences between age groups and severe dyspnea (present-absent), comorbidity (present-absent), or final outcomes. (Fisher's-Exact  $p < 0.05$ ) In the presence of comorbidity, the severity of dyspnea and hospitalization of the patients increased. (Table 6).

Post-Hoc binary comparisons revealed significant differences between patients who were hospitalized at a

**Table 3** Patient distribution according to OCS-9 classification

		Patients	%
<b>pH</b>	<7.10	1	0.3
	7.10 – 7.20	5	1.3
	7.20 – 7.30	19	5.1
	7.30 – 7.40	61	16.4
	7.40 – 7.50	221	59.2
	7.50 – 7.60	63	16.9
	>7.60	3	0.8
<b>Base</b>	0 – 5	258	69.2
	5 – 10	82	22.0
	10 - 15	27	7.2
	>15	6	1.6
<b>Lactate</b>	0 – 2	254	68.1
	2 – 3	65	17.4
	3 – 4	23	6.2
	>4	31	8.3



**Table 4** Comparison of OCS-9 Scores According to the Severity of Dyspnea

Severe dyspnea	Severe Dyspnea Negative	Severe Dyspnea Positive	p
	(n) Mean±SD Med. (Min-Max)	(n) Mean±SD Med. (Min-Max)	
OCS-9 Score	(236) 1,02±1,3 1 (0-8)	(137) 1,59±1,5 1 (0-6)	<0.001 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann-Whitney U p<0.001

**Table 5** Comparison of OCS-9 According to the Decision for Hospitalization or Discharge

	Ward	ICU	Discharge	p
	(n) Mean±SD Med ((Min-Max)	(n) Mean±SD Med (Min-Max)	(n) Mean±SD Med (Min-Max)	
OCS-9	(183) 0,99±1,2 1 (0-5)	(132) 1,69±1,7 1 (0-8)	(57) 0,9±1,1 1 (0-5)	<0.001 <sup>1</sup>

Kruskall Wallis H test<sup>1</sup>

**Table 6** Comparison of OCS-9, Dyspnea Status, Comorbidity and Outcome Parameters by Age

Age	<50		50-70		>70		p	
	(n) Mean±SD Median (Min-Max)	(n) Mean±SD Median (Min-Max)	(n) Mean±SD Median (Min-Max)	(n) Mean±SD Median (Min-Max)				
OCS-9 Score	(44) 0,86±1,2 0 (0-5)	(140) 1,37±1,5 1 (0-8)	(189) 1,2±1,4 1 (0-6)	0.086 <sup>1</sup>				
	<50 N (%)		50-70 N (%)		>70 N (%)		p	
Severe dyspnea	No	35	79.5	89	63.6	112	59.3	0.042*
	Yes	9	20.5	51	36.4	77	40.7	
Comorbidity	No	39	88.6	63	45.0	73	38.6	<0.001*
	Yes	5	11.4	77	55.0	116	61.4	
Result	Discharge+ hospitalization at ward	35	79.5	92	65.7	113	59.8	0.044*
	Exitus+ Intensive care unit	9	20.5	48	34.3	76	40.2	

Kruskal Wallis p<sup>1</sup>, Fisher'sExact p\*

Table 7 Post-hoc binary comparisons

Post-Hoc Binary Comparisons	Ward vs. Intensive Care Unit	Ward vs. Discharge	Discharge vs. Intensive Care Unit
<b>Age</b>	<u>0.007</u>	<u>0.218</u>	<u>0.371</u>
<b>SBP</b>	<u>0.018</u>	<u>0.214</u>	<u>0.013</u>
<b>DBP</b>	<u>0.003</u>	<u>0.173</u>	<u>0.004</u>
<b>Pulse rate</b>	<u>0.001</u>	<u>0.139</u>	<u>0.001</u>
<b>Respiration rate</b>	<u>&lt;0.001</u>	<u>0.038</u>	<u>&lt;0.001</u>
<b>SpO<sub>2</sub></b>	<u>&lt;0.001</u>	<u>0.238</u>	<u>&lt;0.001</u>
<b>pH</b>	<u>&lt;0.001</u>	<u>0.374</u>	<u>&lt;0.001</u>
<b>PO<sub>2</sub></b>	<u>&lt;0.001</u>	<u>0.105</u>	<u>&lt;0.001</u>
<b>HCO<sub>3</sub></b>	<u>0.022</u>	<u>0.509</u>	<u>0.028</u>
<b>Laktat</b>	<u>0.027</u>	<u>0.258</u>	<u>0.008</u>

Mann-Whitney U p

ward or at an ICU according to age, DBP, pulse rate, breath rate, SpO<sub>2</sub> and pH (Mann-Whitney U, p<0.016, Bonferroni correction). Significant differences were detected between discharged patients and patients hospitalized at an ICU according to SBP, DBP, pulse rate, respiration rate, SpO<sub>2</sub>, pH, PO<sub>2</sub>, and lactate (Mann-Whitney U-p<0,016 Bonferroni correction) (Table 7).

## Discussion

Dyspnea is one of the most serious and frequent causes of patients coming to the emergency department. (10). It is a serious symptom seen in half of the patients admitted to tertiary health care facilities and in one-fourth of the outpatients (2). Most of the patients with respiratory distress admit to emergency services. Therefore, emergency department physicians have an important place and responsibility in the initial evaluation and treatment of critical patients. The prognosis of patients who are transferred to an intensive care unit (ICU) from the emergency department is better than patients who are transferred to an ICU after hospitalization at a ward (11). Timely transfer to an ICU is dependent on effective triage.

There are various cardiopulmonary and non-cardiopulmonary pathologies causing dyspnea. In the emergency department, scoring systems are needed to predict the severity of patient's situation, to make a diagnosis, to measure diagnostic and therapeutic efforts, to perform triage and to make a treatment choice. The clinical scales used in the evaluation of

dyspnea aim to determine the severity of respiratory insufficiency (12). It is emphasized in the literature that measurement of the degree of dyspnea as well as determining the cause of dyspnea are important (13, 14, 15). The use of these scales in clinical practice ensures the correct definition of dyspnea severity. This plays important roles in the accurate diagnosis of the disease and in the planning of both medical treatment and pulmonary rehabilitation practices.

Visual Analog Scale (VAS), Oxygen Consumption Diagram (OCD), Modified Borg Scale (MBS), Verbal Rating Scales (VRS), Basal Dyspnea Index (BDI)/ Transitory Dyspnea Index (TDI), and Medical Research Council Scale (MRCS) are used as dyspnea scales in clinical practice. In this study, we evaluated the effectiveness of OCS-9 score to determine the clinical severity of patients who present to emergency department with dyspnea. We used three important parameters in blood gas (pH, base deficiency, and lactate level) to calculate OCS-9 scores of the patients who presented with dyspnea.

Especially pH shifts are a sign of a serious disease underlying dyspnea (16). Base deficit is a valuable indicator of metabolic compensation (17, 18). Lactate level shows mainly anaerobic metabolism. They are guiding parameters in determining the severity of dyspnea.

In our study, when we compared OCS-9 score and clinical parameters of patients according to comorbid diseases (yes/no), we found statistically significant

differences in terms of age, SBP, DBP, pH, PCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, and base deficit. The mean age, SBP, DBP, pCO<sub>2</sub>, pH, and base deficit values of the patients with comorbidity were higher than the patients without comorbidity while their mean SpO<sub>2</sub>, pH, PO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, and lactate levels were lower. In patients who have shortness of breath, change in breath pattern and underlying pathophysiological mechanisms may disturb arterial blood gas parameters while comorbidities, especially cardiac pathologies, are predicted to affect this change. Burri et al evaluated the effect of arterial blood gas in patients who presented with acute dyspnea and found that the presence of 2 or more reasons as causes of dyspnea together with low pH predicted 12 month mortality (19).

Dyspnea can be expressed as the patients' feelings of breathing discomfort. It is a subjective symptom and changes from patient to patient. OCS-9 score is an objective system to evaluate patient status.(20)

Gondos et al calculated OCS-9 and OCS-13 scores in their study with 350 patients. They demonstrated a strong relationship between the initial clinical findings of the patients and OCS-9 scores. They evaluated dyspnea with the Dyspnea Severity Score (DSS) and found significant relationships with OCS-9 in all parameters (20). Burri et al evaluated functional parameters in patients with acute dyspnea using the NHYA classification and couldn't find a significant relationship between the pH value and dyspnea evaluation (19). The findings we have found with OCS-9 score supported the results of Gondos et al study. Gondos showed that respiratory pathologies are the most common causes of dyspnea at first admission. Again, the follow up demonstrated that pulmonary problems were more common (20). In our patient group, COPD was in the first place and cardiac causes were second in the rank. The proportion of patients with no known diagnosis was 48%. The presence of a high proportion of undiagnosed patients at presentation may have partially affected the results of our study. Nevertheless, the findings suggest that OCS-9 score can be used as an early assessment parameter in patients with pulmonary disease.

Comparison of patients with bad outcomes (exitus and hospitalization at ICU) and good outcomes (discharge and hospitalization at a ward) according to OCS-9 cut-off value revealed significant results. When OCS-9 cut-off value was accepted as "1", its sensitivity for the prediction of exitus and intensive care unit stay was 46.9% and its specificity was 77.08%. Gondos et al took cut-off value for OCS-9 as 4 and found 89% specificity and 64% sensitivity for dyspnea evalua-

tion. When they took the cut-off value as 8, they found sensitivity as 100% and specificity as 99% and they suggested 4 as the appropriate cut-off value. In accordance with our study, they reported that the OCS-9 score was important for early follow-up treatment (20). We found that our OCS-9 score parameters were not enough to take the cut-off value as 4. This result was a limitation of our study.

Similarly, OCS-9 value was significant when we compared patients according to their outcomes as exitus, hospitalization at ICU, hospitalization at ward or discharge. In their observational study, Burri et al investigated the value of arterial blood gas analysis in 530 patients who admitted to the emergency department with dyspnea and found that patients with low pH values were more commonly hospitalized at ICU. At the same time, they found high hospital mortality and 30-day and 12-month mortalities (19). Similarly, there was a significant difference in pH between the patients admitted to the intensive care unit and the patients admitted to the service.

When oxygen saturation was assessed with post-hoc analysis a significant difference was found between patients who were hospitalized at an ICU or at a regular hospital ward. A study by Guryay et al demonstrated that ICU requirement increased in patients whose oxygen saturation is lower than 88% (21).

The rate of comorbidity, the severity of dyspnea, and the rate of hospitalization of the patients increased with increasing age. These data suggest that OCS-9 score may be used as a parameter that provides early data to illustrate the clinical course of patients over 50 years of age.

### Limitations

The main limitation of our study was distribution of patient groups. Definition of cardiac or pulmonary causes and according to more specific diseases would be more effective for comparison of outcomes.

In conclusion, we suggest that the OCS-9 score may be used as a method to help predict clinical outcomes and short term prognosis in patients presenting to the emergency room with dyspnea.

### References

1. Neuman A, Gunnbjörnsdóttir M, Tunsäter A, Nyström L, Franklin KA, Norrman E et al. Dyspnea in relation to symptoms of anxiety and depression: A prospective population study. *Respir Med.* 2006 Oct;100:1843-9. DOI:10.1016/j.rmed.2006.01.016
2. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Jean Bourbeau et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment,

- and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Feb 15;185:435-52. DOI:10.1164/rccm.201111-2042ST
3. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National hospital ambulatory medical care survey: 2007 emergency department summary. *Natl Health Stat Report.* 2010 Aug 6:1- 31.
  4. Shiber JR, Santana J. Dyspnea. *Med Clin North Am.* 2006 May;90:453-79. DOI: 10.1016/j.mcna.2005.11.006
  5. Cibinel GA, Casoli G, Elia F, Padoan M, Pivetta E, Lupia E et al. Diagnostic accuracy and reproducibility of pleural and lung ultrasound in discriminating cardiogenic causes of acute dyspnea in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 2012 Feb;7:65-70 DOI:10.1007/s11739-011-0709-1
  6. Zanobetti M, Poggioni C, Pini R. Can chest ultrasonography replace Standard chest radiography for evaluation of acute dyspnea in the ED? *Chest.* 2011 May;139:1140-7. DOI:10.1378/chest.10-0435
  7. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008 Jul;134:117-25. doi: 10.1378/chest.07-2800
  8. Braithwaite S, Perina D. Dyspnea. In: Marx CA, editor-in-chief. *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice*, 7th ed. Philadelphia: Mosby Incorporated; 2010.
  9. Cardinale L, Volpicelli G, Binello F, Garofalo G, Priola SM, Veltri A et al. Clinical application of lung ultrasound in patients with acute dyspnea: differential diagnosis between cardiogenic and pulmonary causes. *Radiol Med.* 2009;114:1053-64. DOI:10.1007/s11547-009-0451-1
  10. Kaplan LJ, Frangos S. Clinical review: Acid–base abnormalities in the intensive care unit. *Crit Care.* 2005; 9: 198–203. DOI: 10.1186/cc2912
  11. Goldhill DR, Sumner A. Outcomes of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med* 1998; 26: 1337. DOI: 10.1097/00003246-199808000-00017
  12. Ambrosino N, Porta R. Measurement Of Dyspnea. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2001; 56 (1): 39-42.
  13. Özalevli S, Uçan E.S. Farklı Dispne Skalalarının Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Karşılaştırılması. *Toraks Dergisi* 2004; 5 (2): 90-94.
  14. Eakin E.G, Resnikoff P.M, Prewitt L.M, Ries AL, Kaplan RM. Validation Of A New Dyspnea Measure: The Ucsd Shortness Of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest* 1998; 113 (3): 619-624. DOI:10.1378/chest.113.3.619
  15. Arslan B. Uzmanlık Tezi; "Acil Servise Dispne Yakınması ile Başvuran Olgularda Yakınma Şiddeti ile Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi" Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Tez Yöneticisi; Prof. Dr. Meftun Ünsal. Samsun- 2008.
  16. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Eng J Med.* 1998; 338: 26–34. DOI:10.1056/NEJM199801013380106
  17. Ibrahim I, Chor WP, Chue KM, Tan CS, Tan HL, Siddiqui F J et al. Is arterial base deficit still a useful prognostic marker in trauma? A systematic review. *Am J Emerg Med.* 2016;34:626–35. DOI:10.1016/j.ajem.2015.12.012
  18. Lam SW, Lingsma HF, van Beek EDF, Leenen LP . Validation of a base deficit-based trauma prediction model and comparison with TRISS and ASCOT. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016. 42(5):627-633 DOI:10.1016/j.ajem.2015.12.012
  19. Burri E, Potocki M, Drexler B, Schuetz P, Mebazaa A, Ahlfeld U et al. Value of arterial blood gas analysis in patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care.* 2011; 15(3): R145. doi: 10.1186/cc10268.
  20. Gondos T, Szabó V, Sárkány Á, Sárkány A, Halász G. Estimation of the severity of breathlessness in the emergency department: a dyspnea score. *BMC Emergency Medicine* 2017, 17:13. DOI:10.1186/s12873-017-0125-6
  21. Güray MS, Ceylan E, Günay T, Karaduman S, Bengi F, Parlak I et al. Can spirometry, pulse oximetry and dyspnea scoring reflect respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation? *Med Princ Pract.* 2007; 16(5): 378-83. DOI: 10.1159/000104812



## ISPARTA SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE ERİŞKİNLERDE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ PREVALANSI VE ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE PREVALANCE OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN ADULTS IN HOSPITAL OF  
ISPARTA SULEYMAN DEMİREL UNIVERSITY AND EVALUATION OF ETIOLOGICAL  
FACTORS

Demircan ÖZBALCI<sup>1</sup>, Emre KAPLANOĞLU<sup>1</sup>, Emine Güçhan ALANOĞLU<sup>1</sup>, Osman GÜRDAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Isparta

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı Isparta

**Cite this article as:** Özbacı D, Kaplıanoğlu E, Alanoğlu EG, Gurdal O. The Prevalance Of Iron Deficiency Anemia In Adults In Hospital Of Isparta Suleyman Demirel University And Evaluation Of Etiological Factors. Med J SDU 2021; 28(1): 57-65.

### Öz

#### Amaç

Demir eksikliği anemisi (DEA) dünyada ve ülkemizde en sık görülen hastalıktır ve etyolojisinde birçok neden yer almaktadır. Çalışmamızın amacı DEA' nın Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran hastalarda retrospektif olarak prevalansını ve etyolojisini araştırmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Nisan 2017 - Kasım 2017 arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve en az tam kan sayımı, ferritin, vitamin B12, folik asit değerleri istenmiş 18-65 yaş arasındaki toplam 1000 hasta alınmıştır. Hastalara ait cinsiyet, yaş, kadınlarda menopozal durum, ek hastalıkları ve etyolojik faktörleri kaydedilmiştir. Bütün hastaların hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, lökosit, trombosit, ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri kayıt altına alınmıştır. Kadınlarda hemoglobin 12 g/dl altında, erkeklerde 13 g/dl altında (WHO'ya göre) ve ferritin 15 ng/ml altında (romatizmal hastalığı olanlar-

da 100 ng/ml' nin altında) olanlar DEA olarak kabul edilmiştir. DEA' si saptanan hastalarda etyolojik faktörleri incelemek için; diyetle demir alımı, kadınlarda menstrüel kanama, hemoroid, peptik ülser, mide operasyonu, gastrit, malignite gibi sebepler araştırılmıştır. Başvuruda saptanan ek hastalıklar sırasıyla kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, akciğer hastalıkları, bağı dokusu hastalıkları, endokrinolojik hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, maligniteler, hemoglobopatiler ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak gruplandırılmıştır.

#### Bulgular

Çalışmamızdaki kadınların % 25' inde, erkeklerin % 7,4' inde DEA saptanırken tüm hastalarda ise DEA prevalansını % 20,3 olarak bulduk. DEA etyolojisi ise kadınlarda en sık neden menoraji iken erkeklerde gastrit olarak saptandı. Çalışmamızda DEA olan erkeklerin % 55 ve kadınların % 34,4' ünde ise etyoloji saptanmadı.

#### Sonuç

Demir eksikliği anemisi ile ilişkili prospektif, pika ve

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: demircanozbalci@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 20.02.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 11.08.2020

ORCID IDs of the authors: D.Ö. 0000-0002-9635-3091; E.K. 0000-0002-5938-127X ;

E.G.A. 0000-0002-8099-9401; O.G. 0000-0003-4670-2254

parazitöz taramalarını da içeren, toplumsal kökenli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, prevalans, etyoloji.

## Abstract

### Objective

Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common diseases in our country and affecting lives of millions of people all over the world. There are multifold reasons for its etiology. This is a retrospective cross-sectional study to address the prevalence and etiology of IDA among patients in the SDU Research Hospital, Isparta, Turkey.

### Materials and Methods

A total of 1000 patients ages between 18-65 who were admitted to the Outpatient Clinic of Department of Internal Medicine, SDU School of Medicine, between April 2017 and November 2017. Complete blood count including ferritin, vitamin B12 and level of folic acid values were determined. Gender, age, menopausal status, additional diseases and etiologic factors of the patients were recorded. Hemoglobin, hematocrit, MCV, RDW, leukocyte, platelet, ferritin, vitamin B12 and folic acid levels were also documented. Hemog-

lobin levels were calculated as below 12 g/dl and 13 g/dl in females and males, respectively. Ferritin less than 15 ng/ml (patients with rheumatic diseases less than 100 ng / ml) were accepted as IDA. To examine the etiologic factors in patients with IDA; dietary iron intake, menstrual bleeding in women, hemorrhoid, peptic ulcer, gastric surgery, gastritis, malignancy were investigated. Additional diseases identified at admission were chronic liver/kidney/lung/rheumatoid/endocrinological, hypertension, diabetes mellitus, malignancies, hemoglobinopathies and inflammatory bowel disease.

### Results

In our study, 25 % of the women and 7,4 % of men had IDA, and we found that the prevalence of IDA was 20,3 % in all patients. The most common cause of IDA was menorrhagia in women and gastritis in men. However, we could not fully assess the etiologic factor in 55 % of men and 34,4 % of women with IDA.

### Discussion

Prospective, community based studies that also evaluate pika and parasitosis should be performed in patients with iron deficiency anemia.

**Keywords:** Iron deficiency anemia, prevalence, etiologic factors.

## Giriş

Demir eksikliği anemisi (DEA) dünyada en sık görülen hastalıktır ve etyolojisinde birçok neden yer almaktadır. Dünyada, yaklaşık olarak 1,2 milyar kişiyi etkilemektedir (1). Bu sayı özellikle demir izole demir eksikliği de işin içine katıldığında, iki katına kadar çıkabilmektedir (2). Özellikle, gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olmak üzere, tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Yeni doğanlar, adolesanlar, laktasyon veya gebelik dönemindeki kadınlar ve menapozda olmayan tüm kadınlar, artmış ihtiyaçları nedeniyle risk altındadır (3). Ancak, risk grupları dışında da, erişkinlerde, demir eksikliği anemisi sık rastlanan bir sağlık sorunudur. Amerikan sağlıklı erişkin kan donörlerinde yapılan Rise çalışmasında, kadın donörlerin üçte ikisi, erkeklerin ise yarısında demir eksikliği anemisi saptanmıştır (4).

Kadınlarda en sık sebep olarak adet kanamaları göze çarpmaktadır; kadınlar, her adet döneminde yaklaşık 16 mg demir kaybetmektedirler (5, 6, 7). Gelişmekte olan ülkelerde sık sebep, malnütrisyon iken, gelişmiş ülkelerde ise en sık sebep gastrointestinal kanama-

lardır. Özefagus düzeyinden başlayıp, anala kanala kadar uzanan bölümde yer alan polip, tümör, ülser ve angiodisplazi gastrointestinal kanama etyolojisinde yer alırken, özellikle gelişmekte olan ülkelerde gastrointestinal sistem parazitözleri, önemli bir malnütrisyon ve kanama sebebi olarak, demir eksikliği anemisi nedenleri arasında rol oynamaktadır (2, 3, 8). Özellikle son yıllarda önemli popülariteye sahip vegan diyet de, özellikle gelişmiş ülkelerde, önemli bir malnütrisyon ve demir eksikliği anemisi nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (2, 3). Bunlar dışında genitoüriner ve nadiren solunum sisteminden kanamalar da nedenler arasında görülebilmektedir. Anti asit ilaçların kronik kullanımı, kronik böbrek yetmezliği ve gastrointestinal sistem cerrahisi, yine diğer önemli DEA sebepleri olarak göze çarpmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün ölçütleri göz önüne alındığında, hemoglobin düzeyinin erkekte 13 gr/dl; kadında 12 gr/dl'den az olması anemi olarak tanımlanmakta iken, ferritin değerinin 15 mg/dl'nin altında olması DEA ile uyumludur (2, 9). DEA, halsizlik, efor kısıtlaması, konsantrasyon güçlükleri ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluklara yol açarak ciddi morbidite ve iş gücü kaybına sebep olmakta ve hem bireyde hem de toplumsal psikolojik, sosyal

ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Tedavisi oldukça basit ve ucuz olmasına rağmen ülkemizde ve dünyada gerek tedaviye ulaşamama, gerekse tedaviyi düzenli şekilde kullanmama sebebiyle etkin tedavi yapılamamaktadır. Demir, vücut tarafından, +2 değerlikli olarak emilebilmekte, +3 değerlikli demirin ise emilimi yetersiz kalmaktadır. +2 değerlikli demir preparatları, konstipasyon ve dispepsi gibi (%30-%40) şikâyetlere sebep olarak kullanım zorluğu oluşturmaktadır (10). Öte yandan +3 değerlikli demirin tedavi edici rolü yoktur. Bu sebeplerle, tedavi kolay ve ucuz olmasına karşın zorluklar mevcuttur.

Çeşitli indeksler kullanarak yaptığımız taramalarda, Isparta yöresinde beta talasemi minör prevalansı çalılışmasını saptamamıza karşın (11), DEA prevalansı ve etyolojik faktörlere ilişkin çalışmaya rastlanmamıştır. Biz de polikliniğimize başvurulan hastalardaki DEA prevalansı ve etyolojik faktörleri araştırmak amacıyla çalışmamızı planladık. Bu çalışma ile, Isparta bölgedeki hastalık ile ilgili veriler ortaya konacak, bölgedeki prevalans ve etyolojik faktörleri literatür ile karşılaştırma olanağı bulunacak ve çözüm önerileri ve ilgili diğer konulardaki çalışmalara kaynak oluşturacaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Nisan 2017 - Kasım 2017 arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve en az tam kan sayımı, ferritin, vitamin B12, folik asit değerleri istenmiş 18-65 yaş arasındaki toplam 1000 hasta, hasta dosyalarından, retrospektif olarak incelenerek, tanımlayıcı bir araştırma yapılması planlandı. 18-65 yaş arası demir eksikliği anemisi tanısı konmuş ve bilgilerine dosya sisteminden ulaşılabilen hastalar çalışmaya alındı. Gebeliği olan, klinik ve laboratuvar bulgularına ulaşılmayan veya belirlenen yaş aralığı dışındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara ait cinsiyet, yaş (numune kabul tarihinden doğum tarihi çıkarılarak hesaplanan), kadınlarda menopoza durum (menstruel siklusu olup olmadığı), ek hastalıkları ve etyolojik faktörleri kaydedildi. Bütün hastaların hemoglobin, hematokrit, MCV, RDW, lökosit, trombosit, ferritin, vitamin B12, folik asit düzeyleri kayıt altına alındı.

Kadınlarda hemoglobin 12 g/dl altında, erkeklerde 13 g/dl altında ve ferritin 15 ng/ml altında (romatizmal hastalığı olanlarda 100 ng/ml' nin altında) olanlar DEA olarak kabul edildi.

DEA' si saptanan hastalarda etyolojik faktörleri incelemek için; diyetle kırmızı et tüketimi, gastrointesti-

nal sistem kanama ve malabsorbsiyon yapabilecek patolojiler, malignite ve ayrıca kadınlarda menstrüel kanama incelendi. Günde iki saatten daha fazla ped değişimi, 7 günden uzun süren menstruel kanama veya sosyal yaşamı bozacak ölçüde anemi meydana getiren kanama, menoraji olarak tanımlandı. Kırmızı et alım azlığı, haftada üç porsiyondan az et tüketimi olarak tanımlandı.

Başvuruda saptanan ek hastalıklar; kronik karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, akciğer hastalıkları, romatizmal hastalıklar, endokrinolojik hastalıklar, hipertansiyon, diabetes mellitus, maligniteler, hemoglobinopatiler ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak gruplandırıldı.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Tanımlayıcı istatistik için yüzde/oran, ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) değerleri verildi. DEA sıklığının cinsiyetler arasındaki farklılığını göstermek için çapraz tablolama Ki-Kare testi kullanıldı. Bütün nicel değişkenlerin normal dağılım durumları Shapiro-Wilk testi ile belirlenip bu değişkenlerin homojen olup olmadıkları ise Levene testi ile kontrol edildi. Etiyolojik olarak yaşa göre istatistiksel anlamlılığı, kadın ve erkeklerin ortalama hemoglobin, MCV, RDW ve ferritin değerlerinin karşılaştırılması bağımsız t-testi ve 2'den fazla grupların karşılaştırılmaları tek-yönlü varyans analiz ile tespit edildi. Test sonucunda normal dağılım göstermeyen ve homojen olmadığı saptanan verilerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan bağımsız Mann-Whitney U testi yapıldı. Bu değerlerin 2'den fazla çoklu karşılaştırılmaları ise Kruskal-Wallis H testi hesaplandı. İstatistiksel analizler için SPSS 25.2 (Statistical Package for Social Sciences SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programı kullanıldı.

Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.11.2017 tarih ve 215 sayılı onayı alındı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan toplam 1000 hastanın 732'si (% 73) kadın, 268'i (% 27) erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması 39 iken, erkek hastaların yaş ortalaması 41, kadınların ise 38 idi. Yaş aralıklarına göre dağılım şeklindeki gibidir (Tablo 1).

Çalışmamızdaki toplam 732 kadın hastanın 512' sinin (% 70) premenopozal, 126' sinin (% 17) postmenopozal ve 72' sinin (% 10) perimenopozal dönemde olduğu saptandı. Yirmi iki hastada (% 3) menopozal durum bilgisine dosya takiplerinden ulaşılamadı.



Çalışmada, tüm bireylerdeki ortalama hemoglobin değeri 12,8 gr/dl, erkeklerde 14,2 gr/dl ve kadınlarda 12,2 gr/dl olarak saptandı. Kadınların 259 (% 35)' unda, erkeklerin 68 (% 25)' inde anemi olduğu saptandı, tüm hastalarda anemi prevalansı % 32,7 (n=327) saptandı (Tablo 2). Anemisi olan erkeklerin ortalama hemoglobin değeri 10,39 gr/dl (4,6 - 12,9) iken kadınlarınki ise 9,9 gr/dl (3,9 - 11,9) idi.

Çalışmamızda anemisi olan toplam 259 kadın hastanın 205' inin (% 79) premenopozal, 33' ünün (% 13) postmenopozal ve 17' sinin (% 7) perimenopozal dönemde olduğu saptandı. Dört hastada (% 1) menopozal durum bilgisine ulaşılamadı (Tablo 3).

Çalışmamızdaki kadınların % 25 (n=183) inde, erkeklerin % 7,4 (n=20) inde DEA saptanırken, tüm hastalarda DEA prevalansı % 20,3 (n=203) saptandı.

DEA olan 183 kadından 159' unun (% 86) premenopozal, 12' ünün (% 6,5) postmenopozal ve 8' inin (% 4,3) perimenopozal dönemde olduğu saptandı. Dört hastada (% 2,1) menopozal durum bilgisine ulaşılamadı.

Çalışmamızdaki DEA olan kadın hastalardan romatolojik hastalığı (4 RA, 1 FMF, 1 sjögren, 1 psöriyatik artrit, 1 spondiloartropati) olup aynı zamanda ferritin düzeyi 15-100 ng/ml arasında olan 8 hasta varken, aynı durumda olan 1 erkek hasta (spondiloartropati) bulunmaktaydı.

Çalışmamızdaki DEA olan 18-35 yaş aralığındaki kadınlarda (n=81) etyolojik faktör değerlendirildiğinde

hastaların 28' inde menoreji, 12' sinde alım azlığı, 8' inde gastrit, 4' ünde alım azlığı ve menoreji birlikteliği bulunmaktayken 26' sında etyolojiye ait bir veri bulunamadı. 36-50 yaş aralığında (n=88) ise 31' inde menoreji, 10' unda gastrit, 8' inde alım azlığı, 3' ünde alım azlığı ve menoreji birlikteliği varken 31' inde etyolojiye ait bir veri bulunamadı. 51-65 yaş aralığında (n=14) 4' ünde gastrit, 3' ünde menoreji, 1' inde alım azlığı ve menoreji birlikteliği varken 6' sında etyolojiye ait bir veri bulunamadı.

DEA olan 18-35 yaş aralığındaki erkeklerde (n=9) etyolojik faktör değerlendirildiğinde, hastaların 1' inde hemoroid, 1' inde peptik ülser bulunmaktayken 7' sinde etyolojiye ait bir veri bulunamadı. 36-50 yaş aralığında (n=5) ise 1' inde gastrit, 1' inde malignite bulunmaktayken 3' ünde etyolojiye ait bir veri bulunamadı. 51-65 yaş aralığında (n=6) 2' sinde gastrit, 1' inde gastrektomi, 1' inde alım azlığı, 1' inde peptik ülser ve gastrit birlikteliği varken 1' inde etyolojiye ait bir veri bulunamadı (Tablo 4).

DEA olan hastalarda, 62 hastada menoreji, 25 hastada gastrit ve 21 hastada alım azlığı görüldü. Erkeklerde en sık görülen etyolojik faktör gastrit iken, kadınlarda menoreji olduğu saptandı.

Çalışmamızdaki DEA olan hastaların 136' sında ek hastalık bulunmamaktaydı. Hem DEA olan hem de ek hastalığı olanlarda ise; 14' ünde romatolojik (6 RA, 2 SLE, 2 spondiloartropati, 1 sjögren, 1 FMF, 1 psöriyatik artrit, 1 AS), 11' inde endokrinolojik hastalık (8 hipotiroidi, 3 nodüler guatr), 8' inde hemoglobinopati

**Tablo 1** Yaş Aralığı - Cinsiyet Dağılımı

	Kadın	Erkek
18-35 yaş	320	111
36-50 yaş	260	64
51-65 yaş	152	93

**Tablo 2** Anemi-Menopozal Durum Dağılımı

	Kadın hastalar
Premenapozal	205
Perimenapozal	17
Postmenapozal	33
Bilinmiyor	4

(talasemi minör), 7' sinde hipertansiyon (HT), 7' sinde diabetes mellitus (DM), 4' ünde kronik akciğer hastalığı, 4' ünde HT ve DM birlikteliği, 3' ünde malignite (1 mide kanseri, 1 ALL, 1 tiroid papiller ca), 2' sinde HT ve romatolojik hastalık birlikteliği varken, 1' er hastada ise kronik karaciğer, kronik akciğer hastalığı ve HT birlikteliği, kronik akciğer ve endokrinolojik hastalık birlikteliği, DM ve endokrinolojik hastalık birlikteliği, hemoglobinopati ve romatolojik hastalık birlikteliği, HT, DM ve malignite birlikteliği, HT, DM ve romatolojik hastalık birlikteliği vardı. Ayrıca DEA olan hiçbir hastada kronik böbrek ve / veya inflamatuvar barsak hastalığı bulunmamaktaydı.

Çalışmamızdaki DEA olan ve etyolojisinde alım azlığı saptanan (n=21) hastaların 1' inde DM, 1' inde HT, 1' inde ise HT ve DM birlikteliği vardı.

Çalışmamızdaki DEA olan ve etyolojisinde hemoroid (n=3), mide operasyonu (n=1) saptanan hastaların hiçbirinde ek hastalık yoktu.

Çalışmamızdaki DEA olan ve etyolojisinde peptik ülser saptanan (n=2) hastaların 1' inde hemoglobino-pati vardı.

Çalışmamızdaki DEA olan ve etyolojisinde gastrit saptanan (n=25) hastaların 4' ünde romatolojik hastalık, 3 ünde DM, 1' inde HT, 1' inde hemoglobinopati, 1' inde endokrinolojik hastalık, 1' inde HT ve DM birlikteliği, 1' inde HT ve romatolojik hastalık birlikteliği vardı.

DEA olan ve etyolojisi bilinmeyen (n=74) hastaların 8' inde romatolojik, 6' sında endokrinolojik, 4' ünde HT, 4' ünde hemoglobinopati, 2' sinde DM, 1' inde kronik akciğer, 1' inde malignite, 1' inde kronik akciğer ve endokrinolojik hastalık birlikteliği, 1' inde HT ve DM birlikteliği, 1' inde HT, DM ve romatolojik hastalık birlikteliği, 1' inde HT, ve romatolojik hastalık birlikteliği, 1' inde ise DM ve endokrinolojik hastalık birlikteliği vardı.

DEA olan hastaların (n=203) ortalama hemoglobin değeri  $9,8 \pm 1,6$  (3,9-12,9), MCV ortalaması  $66,9 \pm 8,7$  (45,9- 90,8), RDW ortalaması  $18,6 \pm 3,4$  (13,4-35,6), Ferritin ortalaması  $6,8 \pm 9,4$  (0,5-95,6) olarak saptandı.

DEA olan hastaların (n=203) 20' si erkek, 183' ü kadındı. Erkeklerin ortalama hemoglobin değeri  $10,2 \pm 1,6$  (8,0-12,9), MCV ortalaması  $64,6 \pm 7,4$  (54,4-78,5), RDW ortalaması  $20,7 \pm 4,9$  (16,1-32,5), Ferritin ortalaması  $7,61 \pm 4,3$  (2,07-20,4) olarak saptandı. Kadınların ise ortalama hemoglobin değeri  $9,7 \pm 1,6$  (3,9-11,9), MCV ortalaması  $67,2 \pm 8,8$  (45,9-90,8), RDW ortalaması  $18,4 \pm 3,1$  (13,4-35,6), Ferritin ortalaması  $6,81 \pm 9,87$  (0,5-95,6) olarak saptandı.

## Tartışma

Demir eksikliği anemisi tüm Dünya'da yaygın bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES)' nin 1988-1994 yıllarındaki sonuçlarına göre DEA 50 yaş-tan küçük erkeklerde  $< \%1$  ve 50 yaş üzerinde  $\%2-4$  iken 12-19 yaş gurubundaki menstruasyon gören genç kızlarda  $\%9-11$  ve postmenapozal kadınlarda  $\%5-7$ 'dir (12).

Van ili ve yöresinde erişkinlerde anemi sıklığı, erkeklerde  $\%11,9$  ve kadınlarda  $\%17,3$  olarak bulunmuştur (13). Çoban ve arkadaşları, yaşlı hastalarda anemi prevalansını  $\% 25$  olarak saptadılar (14). Ankara'da, 827 yaşlı hastada anemi prevalansı,  $\%7,3$  olarak saptanmıştır (15). İzmir'de, bakımevinde kalan 60 yaş üzeri 257 hastada ise prevalans  $\%54,9$  olarak saptanmıştır (16). Kılınç ve arkadaşları, 1491 hastalık çalışmalarında, Kahramanmaraş'ta 19-40 yaş arasındaki kadınlarda anemi prevalansının  $\%40$  olduğu gözlenmiştir (17). Malatya'da 823 gebe kadında anemi prevalansı  $\%27,1$  olarak saptanmıştır (18). Emiroğlu ve arkadaşlarının 472 hastalık çalışmasının anemi prevalansı  $\%37,9$  iken, kadın hastaların  $\%45,5$ 'inde anemi saptanırken, bu oran erkeklerde  $\%22,2$  idi (19). Saydam ve arkadaşlarının çalışmasında ise kadınlarda anemi prevalansı  $\%56$  olarak saptanırken bu hastaların  $\%37,1$ 'inde DEA bulunmaktaydı (20). Bizim çalışmamızda da anemi prevalansı  $\% 32,7$  olarak bulunmuştur; kadınlarda  $\% 35$  iken, erkeklerde  $\% 25$  olarak saptanmıştı. Yapılan çalışmalarda farklı prevalans yüzdelerinin, öncelikle çalışmaya alınan yaş gruplarının farklı olması ve bölgesel farklılıkların bulunması olduğu düşünülmüştür. Tüm çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, kadınlarda anemi prevalansı, erkeklerden yüksektir. Çalışmamızda anemi prevalansı, diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de, menstruel siklus, gebelik ve doğum gibi faktörlerden dolayı kadınlar demir eksikliği anemisi için ekstra risk altındadır ve DEA kadınlarda daha fazla görülür (21). Gaziantep'te doğurgan çağıdaki kadınlarda, en önemli anemi sebebini DEA oluşturmaktadır. Bu çalışmada anemi sıklığı evlilerde  $\% 38,9$ , bekârlarda  $\%18,9$  olarak bulunmuştur (22). Karaoglu ve arkadaşlarının çalışmasında anemik gebelerin  $\%50$ 'sinde DEA saptanmıştır. Karakuş ve arkadaşlarının, Antalya'da yaptıkları 720 hastalık çalışmada, anemik hastaların  $\%90,7$ 'si kadındı ve bu hastaların  $\%50$ 'sinde DEA saptanmıştı; ayrıca kadınlarda, erkeklere oranla anlamlı oranda fazla hastada DEA saptanmıştır (23). Kılınç ve arkadaşlarının çalışmasında 19-40 yaş arası kadınlarda anemi prevalansı  $\%40$  olarak saptanmıştır (17). Bizim

çalışmamızda da, kadınların % 25' inde, erkeklerin ise % 7,4' inde DEA saptandı.

Emiroğlu ve arkadaşları, 65 yaş üzeri DEA prevalansını %43 olarak saptamışlardır (19). Erdem ve arkadaşlarının aile hekimine başvuran kadınlardaki anemi sebepleri içinde demir eksikliğinin % 90 ile ilk sırada yer aldığını saptamışlardır (24). Kılınç ve arkadaşları, 19-40 yaş arası DEA prevalansının %23,8 olarak saptarken (17), Asma ve arkadaşları, kadınlarda DEA prevalansını kadınlarda %17,5, erkeklerde %1,6 bulmuşlardır (25). Soydal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya katılanların % 15,4'ünde DEA saptanmıştır (26). Ülkemizde, genellikle bölgesel ve belirli yaş gruplarında yapılan DEA çalışmaları göze çarpmaktadır. Erişkinlerde, toplumun tüm katmanlarını, yaş gruplarını ve ülkenin tümünden alınan örneklerle yapılan bir prevalans çalışmasına rastlanmamıştır ve bu, önemli bir eksik olarak gözlenmiştir. Yine yöresel bir çalışma olan çalışmamızda ise, DEA prevalansı % 20,3 olarak saptandı.

Karakuş ve arkadaşları, çalışmalarında DEA'lı kadın/erkek oranını 8,64 olarak saptamışlardır (23). Bizim çalışmamızda ise DEA'de kadın/erkek oranı 9,15 idi ve bu oran literatürle uyum göstermektedir.

Emiroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, anemik hastalarda ortalama hemoglobin değeri 10,6 gr/dl ve Karakuş ve arkadaşlarının çalışmasında 10,1 iken, bizim çalışmamızda erkeklerde ortalama hemoglobin değeri 10,3 gr/dl, kadınlarda ise 9,9 gr/dl (3,9 - 11,9) saptanmıştır ve bulgularımız literatürle uyumludur.

DEA'da etyoloji yaş ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde ve menstrüel çağıdaki kadınlarda DEA sıklıkla gastrointestinal sistemden kayıplara bağlıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ise genital sistemden kanamalar ilk sıradadır, ancak gelişmekte olan ülkelerde nutrisyonel eksiklikler ilk sırada bulunmaktadır (2, 3, 5). Bazı hastalarda tanı sırasında birden çok faktör söz konusu olabilir. Demirden fakir diyet ile menstruasyona bağlı kayıpların birlikteliği özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen kombinasyondur. Ayrıca, Helikobakter pylori (H.P) ile DEA arasındaki ilişki bulunmaktadır; H.pylori ile enfekte hastalarda DEA gelişme riski 2,8 kat arttığı gösterilmiştir (27, 28, 29). Karakuş ve arkadaşlarının çalışmasında erkeklerde görülen en sık DEA etyolojisi H.P. pozitif gastrit iken, kadınlarda menstrüasyon bozukluklarıydı. Çalım ve arkadaşlarının, İstanbul'da 150 hasta ile yapmış oldukları bir çalışmada da etyolojide en sık sebep eroziv gastrit olarak bulunmuştur; etyolojilerde cinsiyet farkı yoktur. İkinci en sık görülen etyoloji ise mide karsinomudur; hastaların yata-

rak araştırılması gereken hasta grubunda olmaları, malignite oranını yükseltmiş ve kadınlarda menstrüel kanamayı geri planda bırakmıştır (30). Karakuş ve arkadaşlarının çalışmasında, erkeklerde H.P. pozitif gastrit, kadınlarda da menoraji en sık DEA sebebi olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, DEA'si olan kadınlarda etyolojik faktör değerlendirildiğinde en sık neden menoraji iken gastrit ve kırmızı et alım azlığı diğer sık görülen nedenlerdi. Çalışmamızdaki DEA' si olan erkeklerde etyolojik faktör değerlendirildiğinde ise, en sık neden gastrit idi ve bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir.

Ülkemizde de sık görülen parazitozlar (Ancylostoma duodenale ve Necator Americanus) duodenuma yapılarak DEA' ne neden olmaktadır (31). Öztürk ve arkadaşlarının Ankara' da yaptıkları çalışmada, etyolojik faktör olarak erkeklerde ilk sırada (% 51) diyetle demir alımında azalma bulunmuş, yetersiz demir alımının sebebi ise % 28,7' sinde pika ve % 22,3' ünde yetersiz beslenme tespit edilmiştir. İkinci sırada ise, (% 35,2) demir kaybı bulunmaktadır ve % 19,2' sinde demir kaybının sebebi gastrointestinal sistemdeki patolojilere ve % 16' sında da bağırsak parazitlerine bağlı bulunmuştur. Kadın hastalarda, en önemli etyolojik faktör, olan demir kaybının % 35,6' sında jinekolojik kaynaklı ve %21,4' ünde gastrointestinal sistem kaynaklı kayıp olduğu belirlenmiştir. İkinci sırada tamamı yetersiz beslenme ile demir alımında azalmaya bağlı bulunmuştur. Erkek hastaların % 13,8'i ve kadın hastaların % 12,2'sinde etyoloji bulunamamıştır. (32). Çalım ve arkadaşlarının çalışmasında da %15,3 oranında DEA etyolojisi aydınlatılamamıştır. Yüksel ve arkadaşlarının, 60 yaş üzeri DEA tanılı 714 hastanın geriye dönük olarak değerlendirildiği çalışmalarında, hastaların sadece 290' ında demir eksikliğini açıklayacak neden bulunabilmiştir (33).

Celal Bayar Üniversitesinde yapılan bir çalışmada halsizlik, yorgunluk, solukluk vb. yakınmaları ile başvuran ve hematoloji sonuçlarında DEA ortaya çıkan 17-82 yaşlarındaki 100 hastanın %22'sinde barsak protozonları saptanmıştır. Sonuç olarak, diğer nedenler gözden geçirildikten sonra bağırsak protozonlarının da DEA nedenlerinden biri olabileceğinin hatırlanması gerektiği kanısına varılmıştır (34). Bizim hastalarımızda parazitoza rastlanmadı, ancak parazitoz için ek tetkiklerin hastalara çoğunlukla istenmediği saptandı. Etyoloji saptanmayan hastalarda parazitoz açısından ileri tetkikler yapılması gerekmektedir; bizim grubumuzda ayrıca yapılabilecek ek tetkiklerde parazitoza rastlanması mümkün olabilir.

Selçuk Üniversitesinde yapılan bir çalışmada, kronik GIS kanaması olduğu düşünülen 72 olguya (33 ka-

Tablo 3 Anemi-Cinsiyet Dağılımı

Anemi-Cinsiyet	Anemik Olan	Anemik Olmayan	Toplam
Kadın	259 (%35,3)	473 (%64,7)	732
Erkek	68 (%25,3)	200 (%74,7)	268
Toplam	327 (%32,7)	673 (%67,3)	1000

Tablo 4 Anemi-Cinsiyet Dağılımı

Etyolojik Faktörler ve Cinsiyet-Yaş Gruplarının Değerlendirilmesi	Cinsiyet						Toplam (n=203)
	Kadın			Erkek			
	18-35 yaş (n=81)	36-50 yaş (n=88)	51-65 yaş (n=14)	18-35 yaş (n=9)	36-50 yaş (n=5)	51-65 yaş (n=6)	
Alım Azlığı	12(%57,1)	8 (%38)	0	0	0	1 (%4,9)	21
Menoraji	28(%45,1)	31(%50)	3(%4,9)	0	0	0	62
Alım Azlığı + Menoraji	4 (%50)	3(%37,5)	1(%12,5)	0	0	0	8
Peptik Ülser	0	1 (%50)	0	1(%50)	0	0	2
Menoraji + Peptik Ülser	0	1 (%100)	0	0	0	0	1
Gastrit	8 (%32)	10 (%40)	4 (%16)	0	1 (%4)	2 (%8)	25
Menoraji + Gastrit	1 (%50)	1 (%50)	0	0	0	0	2
Menoraji + Hemoroid	1 (%100)	0	0	0	0	0	1
Peptik Ülser + Gastrit	0	0	0	0	0	1 (%100)	1
Bilinmiyor	26 (%35,13)	31(%41,89)	6(%8,13)	7(%9,45)	3(%4,05)	1 (%1,35)	74
Toplam	81 (%39,90)	88 (%43,35)	14 (%6,89)	9 (%4,44)	5 (%2,47)	6 (%2,95)	203

dın, 39 erkek) yapılan alt ve üst endoskopik inceleme sonucunda, %16,6 olguda alt GİS, % 61,1 hastada üst GİS patoloji saptandı. %22,2 olguda DEA yol açan bir neden bulunamadı; bu sonuç bizim bulgularımıza daha yakındır. %20,9 olguda eroziv gastrit, %15,3 olguda duodenal ülser, saptandı. Toplam malignite oranı %6,9' du (35). Çalışmamızda DEA olan erkeklerin % 55 ve kadınların % 34,4' ünde etyoloji bilinmiyordu. Bu hastaların en azından bir kısmında daha ileri tetkiklerle nedenin bulunabileceği düşünülebilir. DEA ile başvuran ve etyoloji aydınlatılmayan olgularda, çölyak hastalığından şüphelenilmeli ve endoskopik olarak duodenal ikinci kısım biopsisi alınmalıdır (36, 37). Ayrıca pankreas yetersizliği ve ince barsak Crohn hastalığında da emilim kusuruna bağlı DEA' si sık olarak görülür (35). Bu sebeple, etyolojisi belli olmayan hastalarda, yapılacak tetkiklere enteroklizis ve MR enteroskopi de eklemek gerekebilir.

Çalışmamızın çeşitli zayıflıkları bulunmaktadır. Prospektif bir çalışma olmadığından, etyolojiler ile ilgili yapılabilecek bazı ek tetkikler yapılamamıştır. Hastalar incelendiğinde, etyolojisi belli olmayan bazı hastalarda parazit incelemelerinin yapılmadığı gözlenmiştir. Bu durum hem çalışmamızda etyolojik olarak parazitöz olmadığını açıklarken aynı zamanda çalışmanın zayıf bir tarafını göstermektedir. Birçok hastada da pika açısından sorgulama yapılmadığı veya sorgulansa bile kayıt oluşturulmadığı gözlenmiştir; bu sebeple çalışmamızda pika açısından değerlendirme yapamadık. Prospektif, hastaneye başvuru yapmayan daha büyük bir popülasyonda, çalışma çok daha değerli olabilirdi. Yine de, Isparta yöresindeki ilk çalışma olması, bu çalışmanın devam çalışmalarına ışık tutabileceğini düşündürmektedir.

## Sonuç

Çalışmamızda, DEA'nın Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine başvuran erişkin hastalardaki prevalansını ve etyolojisini araştırdık. Kadınların % 25'inde, erkeklerin % 7,4'ünde DEA saptanırken, tüm hastalarda ise DEA prevalansını % 20,3 olarak bulduk. DEA etyolojisinde ise kadınlarda en sık neden menoraji iken erkeklerde gastrit olarak saptandı. Çalışmamızda DEA olan erkeklerin % 55 ve kadınların % 34,4'ünde ise etyoloji bilinmiyordu. Dünyada ve Türkiye'de DEA etyolojisi ve prevalansı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systemic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):615-24. doi: 10.1182/blood-2013-06-508325.
- Chamaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):30-39. doi: 10.1182/blood-2018-05-815944. Epub 2018 Nov 6.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907-916.
- Cable RG, Brambilla D, Glynn SA, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III). Effect of iron supplementation on iron stores and total body iron after whole blood donation. *Transfusion*. 2016;56(8):2005-2012.
- Miller EM. The reproductive ecology of iron in women. *Am J Phys Anthropol* 2016; 159(Suppl 61):S172-95.
- Levi M, Rosselli M, Simonetti M, et al. Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care. *Eur J Haematol* 2016. [Epub ahead of print].
- DeLoughery TG. Iron deficiency anemia. *Med Clin N Am* 101 (2017) 319-332 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.004>.
- Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, et al. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry* 2012;51(29):5705-24.
- Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370(9586): 511-20.
- Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015;10(2):e0117383.
- Tunç B, Cetin H, Gümrük F, Istanbulu B, Yavrucuoğlu H, Kurt U, et al. The prevalence and molecular basis of beta-thalassemia in Isparta province and region. *Turk J Pediatr*. 2002 Jan-Mar;44(1):18-20.
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *Jama*. 1997;277(12):973-6.
- Dilek İ, Altun S, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*. 2000;7(2):51-6.
- Çoban E, Timuragaoglu A, Meric M. Iron Deficiency Anemia in the Elderly: Prevalence and Endoscopic Evaluation of the Gastrointestinal Tract in Outpatients. *Acta Haematol* 2003;110:25-28 DOI: 10.1159/000072410.
- Yıldırım T, Yalcin A, Atmis V, Cengiz OK, Aras S, Varlı M, et al. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 60 (2015) 344-348.
- Sahin S, Tasar PT, Simsek H, Çiçek Z, Eskiizmir H, Aykar FS, et al. Prevalence of anemia and malnutrition and their association in elderly nursing home residents. *Aging Clin Exp Res* (2016) 28:857-862. DOI 10.1007/s40520-015-0490-5.
- Kılınc, M, Yuregir GT, Eker Bicer H. Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia. *Eur J Haematol* 2002; 69: 280-283.
- Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, Deprem C, Gunes G, Genc MF, et al. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey *BMC Public Health* 2010, 10:329
- Emiroglu C, Görpelioglu S, Aypak C. The relationship between nutritional status, anemia and other vitamin deficiencies in the elderly receiving home care. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(7):677-682.
- Saydam BK, Genc RE, Sarac F, Turfan EC. Prevalence of anemia and related factors among women in Turkey. *Pak J Med Sci* 2017;33 (2): 433-438.
- Karagüzel N. Fertil çağdaki kadınlarda kontraseptif yöntemler ve anemi ilişkisi. (Uzmanlık Tezi) Tez Danışmanı: Doç. Dr. E. Zeynep Vural Tuzcular İstanbul 2006;36-71-72.
- Bozkurt A, Koçoğlu F, Beydağı H, Çevik I, Çelik B. Gaziantep kent merkezinde yaşayan 15-49 yaş kadınlarda anemi prevalansı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995;20:244-8.
- Karakuş V, Giden A, Soysal DE, Bozkurt S, Kurtoğlu E. Erişkin Hastalarda Anemi Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Nüksün Değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi* 2016;3(1):1-6.
- Erdem Ö, Erten Bucaktepe G, Kara İH. Aile hekimliği polikliniğine başvuran kadınlarda demir eksikliği anemisi ve gestasyon öyküsü ilişkisi. *Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi*. 2009;36(2).
- Asma S, Gereklioglu C, Erdogan AF, Yeral M, Kasar M, Boga C, et al. Prevalence of iron, folic acid and vitamin B12 deficiency in patients with thalassemia minor. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2013;7(4).
- Soydal U, Yıldırım RC, Aycan S. The Prevalence of Iron Deficiency Anemia In the Workers of Ankara Soil and Fertilizer Research Institute and the Related Factors. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2001;21(5):391.
- Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. A hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: impact of Helicobacter pylori eradication. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2007;38(1):45-53.
- Cardamone M, Alex G, Harari MD, Moss WP, Oliver MR. Severe iron-deficiency anaemia in adolescents: Consider Helicobacter pylori infection. *Journal of paediatrics and child health*. 2008;44(11):647-50.
- Muhsen K, Barak M, Henig C, Alpert G, Ornoy A, Cohen D. Is the association between Helicobacter pylori infection and anemia age dependent? *Helicobacter*. 2010;15(5):467-72.
- Çalın A, Kanat E, Mazı EE, Oygen Ş, Karabay U, Borlu F. Demir eksikliği ile yatan hastaların etyolojik değerlendirilmesi. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. DOI: 10.14744/SEMB.2018.47354.
- Yereli K, Saruç M, Özdemir E, Girginkardeşler N, Özbilgin A. Demir eksikliği anemisi saptanan erişkin hastalarda barsak protozoa insidansının araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 1998;22(1):29-31.
- Öztürk A, Özkan Y, Sezer M, Kandemir G, Başak M, Üskent N. Demir eksikliği anemisi: üç yıllık sonuçlarımız. *GATA Bülteni*. 1997;39:204-7.
- Yüksel M, Saka B, Vatanserver S. Yaşlılarda demir eksikliği anemisi etiyolojisinin ve sıklığının saptanması. *İç Hastalıkları Dergisi* 2012;19:87-97.
- Yereli K, Saruç M, Özdemir E, Girginkardeşler N, Özbilgin A. Demir eksikliği anemisi saptanan erişkin hastalarda barsak protozoa insidansının araştırılması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 1998;22(1):29-31.

35. Atamer T. Anemik Hastaya Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology. 2004;2(2):89-95.
36. Annibale B, Capurso G, Delle Fave G. The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. Digestive and liver disease. 2003;35(4):288-95.
37. Aydemir S, Kadioğlu G, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Özeltekin İ, Borazan A, et al. Demir Eksikliği Anemili Olgularda Celiac Hastalığı Prevalansı. Türkiye Klinikleri Journal of Gastroenterohepatology. 2004;15(3):101-5.



## YETİŞKİN DİSTAL HUMERUS EKLEM İÇİ KIRIKLARDA PARATRİSİPİTAL YAKLAŞIMLA ÇİFT PLAK UYGULANAN HASTALARIN KLİNİK SONUÇLARI

CLINICAL RESULTS OF PATIENTS WITH DUAL PLATE WHICH HAVE PARATRİSİPİTAL APPROACH IN ADULT HUMERUS DISTAL INTRA-ARTICULAR FRACTURES

Recep DİNÇER<sup>1</sup>, Hasan Basri PINAR<sup>2</sup>, Tolga ATAY<sup>1</sup>, Yakup Barbaros BAYKAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Isparta

<sup>2</sup>S.B. Etimesgut Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji, Ankara

**Cite this article as:** Dinçer R, Pınar HB, Atay T, Baykal YB. Clinical Results Of Patients Double Plate With Paratricipital Approach In Adult Humerus Distal Intra-Articular Fractures. Med J SDU 2021; 28(1): 67-72.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın amacı distal humerus AO/OTA tip C1 ve C2 kırıklarında triceps koruyucu paratrisipital yaklaşımla opere edilen hastaların orta dönem klinik, radyolojik ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmektir.

#### Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2013-2018 yılları arası AO/OTA tip C1 ve C2 eklem içi distal humerus kırığı olup triceps koruyucu paratrisipital yaklaşım kullanılarak 2 farklı planda çift plak uygulanarak ameliyat edilen ve takip süresi en az 12 ay olan 21 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların son kontrollerinde eklem hareket aralığı ölçümü (EHA) ve fonksiyonel değerlendirme Mayo Elbow Performance Score (MEPS) ile yapıldı ve dirsek hareketleri kaydedildi.

#### Bulgular

Olguların 13'ü (%61,9) erkek, 8'i (%38,1) kadın olup ortalama yaş 43,2 yıl idi. 12 hastada 90° açılarla çift plak uygulaması yapılırken, 9 hastada ise 180° açılarla çift plak kullanıldı. Tüm hastalar triceps koruyucu paratrisipital yaklaşımla opere edildi. Hastalar ortalama (12-23) 18 ay takip edildi. Ortalama kaynama

süresi 13(9-18 hafta) hafta olup tüm kırıklarda kaynama tespit edildi. Hastaların %81'inde hareket açıklığı, fonksiyonel hareket açıklığı olarak kabul edilen 30°-130° üzerindedir. Ortalama MEPS skoru 86,9 puan olarak belirlendi, kategorik olarak; 10 hasta (%47,6) çok iyi, 7 hasta (%33,3) iyi, 4 olgu (%19,1) orta sonuç elde edildiği görüldü.

#### Sonuç

Ekstansör mekanizma koruyucu paratrisipital yaklaşım, AO/OTA tip C1 ve C2 eklem içi distal humerus kırıklarının fiksasyonunda eklem yüzü hakimiyeti kısıtlı olmakla birlikte yeterli ulaşım sağlar ve hasta için fonksiyonel sonuçları memnun edicidir.

**Anahtar Kelimeler:** Humerus distal uç kırıkları, paratrisipital yaklaşım, humerotrisipital, çift plak.

#### Abstract

#### Objective

The aim of this study is to evaluate the clinical, radiological and functional results of patients operated with a paratricipital approach in AO/OTA Type C1 and C2 distal humerus fractures.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** recebed@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 24.02.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.07.2020

**ORCID IDs of the authors:** R.D. 0000-0001-9088-3940; H.B.P. 0000-0003-2004-9461;

T.A. 0000-0002-1429-9109; Y.B.B. 0000-0003-4198-6956



## Materials and Methods

21 patients with AO / OTA type C1 and C2 intraarticular distal humerus fracture in our clinic between 2013-2018 who were operated with dual plates in two different planes using a triceps protective paratricipital approach were evaluated retrospectively. Range of motion measurement (ROM) and functional evaluation were performed with Mayo Elbow Performance Score (MEPS) in the last controls of the patients and elbow movements were recorded.

## Results

Thirteen (61.9%) of the patients were male and 8 (38.1%) were female, and the mean age was 43.2 years. In 12 patients, double plate was applied at 90° angles, and in 9 patients, dual plate was used at 180° angles. All patients were operated with a triceps protective paratricipital approach. The patients were followed for an average of 18 months (12-23). Mean

union time 13 week (9-18 week) and all fractures were unioned. In 81% of patients, the range of motion was 30° -130°, which is considered the functional range of motion. The average MEPS score was determined as 86.9 points, categorically; It was observed that 10 patients (47.6%) were very good, 7 patients (33.3%) were good, and 4 patients (19.1%) had moderate results.

## Conclusion

Paratricipital approach which extensor mechanism protective is limited for visualized in fixation of AO / OTA type C1 and C2 intraarticular distal humerus fractures, but it provides sufficient exposure and satisfies functional results for the patient.

**Keywords:** Humerus distal fractures, paratricipital approach, humerotricipital, dual plate

## Giriş

Humerus alt ucunun eklem ilişkili ayrılmış kırıkları günümüzde ortopedi ve travmatolojinin, hızla gelişmekte olan implant teknolojileri ve cerrahi tekniklere rağmen tedavisi en sorunlu kırıklarından biridir. Kırık sonrası tatminkar ve ağrısız dirsek işlevinin sağlanması, eklem yüzeyinin anatomik rekonstrüksiyonuna, distal humerus geometrisinin normale döndürülmesine ve kırık parçalarının stabil tespitiyle erken eklem hareketine başlanması ile olasıdır (1, 2).

Distal humerusun ayrılmış eklem içi kırıklarında konservatif tedavi 1970'li yılların sonlarına kadar neredeyse standart tedavi idi. Konservatif tedavi seçenekleri arasında kapalı redüksiyon ve alçılama, olekranondan yapılan iskelet traksiyonu ("over-head" traksiyon) ve kemik torbası tekniği ("bag of bones") bulunmaktadır (3). Günümüzde distal humerusun ayrılmış eklem içi kırıklarında cerrahi tedavi altın standart olarak düşünülebilir (1, 4).

Yetişkin distal humerus eklem içi kırıkları sıklıkla posterior insizyonla ve ekstansör mekanizma bütünlüğünü bozan yaklaşımlarla tedavi edilmektedir. Bu yaklaşımlar, triceps güçsüzlüğü, olekranon osteotomi hattında kaynamama veya gecikmiş kaynama, implant irritasyonu, implant migrasyonu, osteotominin yer değiştirmesi, dirsekte hareket kısıtlılığı gibi olekranon osteotomisinin yarattığı çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir (5). Ekstansör mekanizma koruyucu paratrisipital yaklaşım, AO/OTA tip C1 ve C2 eklem içi distal humerus kırıklarının fiksasyonunda olekranon osteotomisi-

ne kıyasla eklem yüzü hakimiyeti kısıtlı olmakla birlikte yeterli ulaşım sağlar ve hasta için fonksiyonel sonuçları memnun edicidir (1, 4, 6). Plakların hangi açılarla yerleştirileceğine ameliyat öncesi dönemde çekilen grafiler, gerekli vakalarda üç boyutlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri ve operasyon sırasında cerrahın seçimi neticesinde karar verilmelidir. Özellikle lateral kolondaki kırık parçaların üç boyutlu konfigürasyonu plakların hangi açıyla uygulanacağını belirtmesi açısından önemlidir. Lateral kolonda parçalanma az ve kırık parçalarının üç boyutlu konfigürasyonu uygunsa 90° açıyla uygulanan çift plak tercih edilir, eğer lateral kolonda parçalanma çok ve posterolateralden tespiti uygun olmayan üç boyutlu konfigürasyon varsa 180° açıyla uygulanan çift plak tatmin edici sonuçlar açısından yeterlidir (2).

Bu çalışmanın amacı distal humerus AO/OTA tip C1 ve C2 kırıklarında triceps koruyucu paratrisipital yaklaşımla opere edilen hastaların orta dönem klinik, radyolojik ve fonksiyonel olarak sonuçlarını değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2013-2018 yılları arası AO/OTA tip C1 ve C2 yetişkin eklem içi distal humerus kırığı olup triceps koruyucu paratrisipital yaklaşım kullanılarak opere edilen hastalar tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak 18 yaş üzeri hastalar, eklem dışı ve basit eklem içine uzanan parçalı humerus distal uç kırıkları olan hastalar olarak belirlendi. AO/OTA tip C3 kırıklar (Şekil 1), nörolojik defisitini eşlik ettiği kırıklar, vasküler

yaralanmanın eşlik ettiği kırıklar, açık kırıklar ve kırıklı çıkıklar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterleri sağlayan 2 farklı planda çift plak uygulanarak ameliyat edilen ve en az 1 yıllık takip süresi olan 21 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların ameliyat öncesi yazılı onamları mevcut olup retrospektif değerlendirme öncesinde etik kurul onamı alındı.

Hasta dosyaları geriye dönük incelenerek hastaların yaşı, cinsiyetleri, yaralanma mekanizması ve tarihi, kırığın AO/OTA sınıflandırmasına göre tipi, hastanın ek patolojileri, cerrahi öncesi geçen süre, kullanılan cerrahi yaklaşım ve teknik, kırık tespit yöntemi, ameliyat sonrası takipte tedavi planı, komplikasyonlar ve rehabilitasyon protokolü değerlendirildi. Hastalar 1. Ay, 3.ay, 6.ay ve 1. Yıl kontrollerine düzenli olarak çağrıldı. Radyolojik değerlendirmeler ön-arka ve yan grafi ile Bilgisayarlı Tomografiler (BT), dirsek fonksiyonları da Mayo Dirsek Performans Skorlama sistemi kullanılarak kaydedildi.

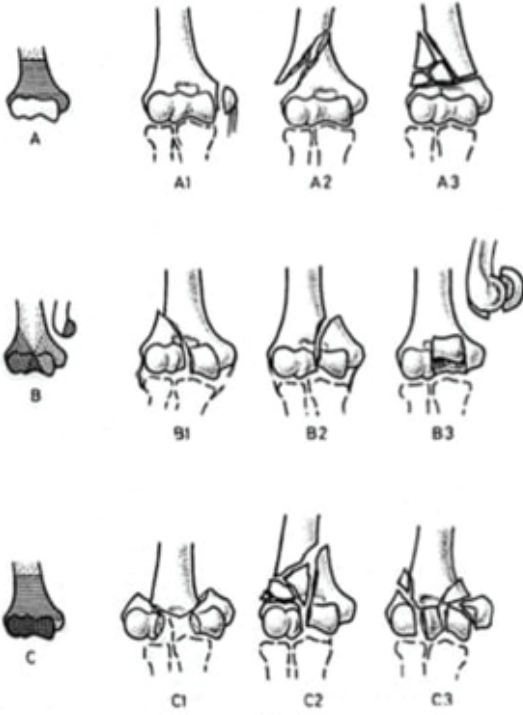
### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS v22.0 pa-

ket programı kullanılmıştır. Grup dağılımın değerlendirilmesinde ve güç analizinde Shapiro-Wilk testi, kategorik veri gruplarının karşılaştırılmalarında Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

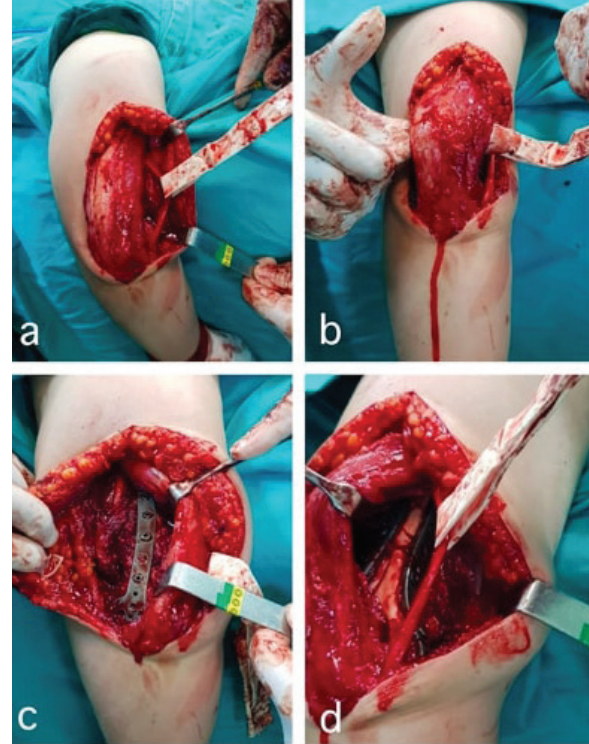
### Cerrahi Teknik

Tüm hastalara cerrahiden yarım saat önce 1 gr. Sefazolin uygulandı. Cerrahi girişim genel anestezi altında lateral dekübit pozisyonunda ve turnike kontrolünde yapıldı. Dirsek 90 derece fleksiyonda olacak şekilde kolluk kullanıldı. Ameliyatları aynı cerrahi ekip gerçekleştirdi. Posterior insizyon sonrası rutin olarak ulnar sinir eksplorasyonu yapıldı, gerekli vakalarda radial sinir eksplorasyonu da eklendi. Triceps kası korunarak medial ve lateralinden her iki kolon için uygun görüş sağlandı (Şekil 2). Plak açılmasına lateral duvarda ki parçalanmaya ve kırık parçalarının intraoperatif üç boyutlu konfigürasyonuna göre karar verildi. Lateral duvar parçalı ise 180° açılanmayla (Şekil 3) çift plak (TRUEMED, Ümraniye, İstanbul-Türkiye) uygulanırken, lateral duvarda parçalanma yoksa ve intraoperatif kırık parçalarının üç boyutlu konfigürasyonu uygunsa 90° açılanmayla çift plak uygulaması



### Şekil 1

Distal humerus kırıklarının AO/OTA sınıflaması. Tip A kırıklar eklem dışıdır, Tip B kırıklar eklemi kısmen içerir, Tip C kırıklar ise eklemi tümünü ilgilendirir. C1 kırıklar basit tek parça ekleme uzanan kırık fragmanından oluşurken, C2 kırıklar yine ekleme uzanan metafizyel parçalı fragmanlardan oluşan kırıklardır. C3 kırıklar çok parçalı eklem yüzeyini içeren kırıkları oluşturur.



### Şekil 2

a) Lateral dekübit pozisyonunda posterior insizyon sonrası intraoperatif görüntü. Rutin olarak uygulanan ulnar sinir eksplorasyonu, b) Triceps kası korunarak medial ve lateralinden ayrılır, c) Triceps kasının mediale ekartasyonu ile lateral kolondan plak-vida uygulaması d) Triceps kasının laterale ekartasyonu ile ulnar sinirin korunarak medialden ikinci plağın uygulanması görülmektedir.

**Şekil 3**

Preoperatif 3 boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (a) koronal ve (b) sagittal kesitleri. Postoperatif 2. hafta kontrolündeki ön arka (c) ve yan grafisi (d) görülmektedir.

tercih edildi. Ameliyathanede uzun kol atel uygulandı. Ameliyat sonrası dirsek hareketlerine postoperatif ikinci gün başlandı. Dikişler ikinci hafta alınarak atel uygulaması 2. haftadan itibaren sonlandırılarak kol-boyun askısı uygulandı.

### Bulgular

Olguların 13'ü erkek (%61,9), 8'i kadın (%38,1) olup ortalama yaş 43,2 yıl idi. AO/OTA humerus distal uç kırık sınıflamasına göre kırıkların 11'i (%52,4) tip C1, 10'u (%47,6) tip C2 kırık şeklindeydi. Yaralanma mekanizmaları 8 hastada (%38,1) araç içi trafik kazası, 6 hastada (%28,6) yüksekten düşme, 6 hastada (%28,6) basit düşme, 1 hasta (%4,7) ezici yaralanma şeklindeydi (Tablo 1). 12 hastada 90° açılarla çift plak uygulaması yapılırken, 9 hastada ise 180° açılarla çift plak kullanıldı. Tüm hastalar triceps koruyucu paratrisipital yaklaşımla opere edildi. Hastalar ortalama (12-23) 18 ay takip edildi. Hastalar travmadan ortalama 2,4 gün (1-5 gün) sonra ameliyat edildiler. Hastalar ortalama 3,5 gün (2-6 gün) sonra taburcu edildi. Dirsek hareketlerine ortalama 2. günde başlandı. Ortalama kaynama süresi 13 hafta (hf) (9-18 hf) olup tüm olgularda kaynama elde edildi.

**Tablo 1**

Hastaların demografik verileri ve yaralanma mekanizmaları

	N (%)
Yaş	43.2
Cinsiyet (E/K)	13 (%61.9) /8 (%38.1)
<b>Kırık tipi</b>	
AO/OTA C1	11 (%52.4)
AO/OTA C2	10 (%47.6)
<b>Yaralanma mekanizması</b>	
AİTK	8 (%38.1)
YET	6 (%28.6)
DET	6 (%28.6)
Ezilme yaralanması	1 (%4.7)
<b>Plak vida uygulama tekniği</b>	
90-90 plaklama yapılanlar	12 (%57.1)
180° paralel plaklama yapılanlar	9 (%42.9)
Takip süresi (ort)	18 ay( 12-23)
<b>Komplikasyonlar</b>	
Yüzeysel enfeksiyon	1 (%4.8)
Ulnar sinir nöropaksisi	1 (%4.8)
Heterotopik osifikasyon	1 (%4.8)

Ameliyat sonrası erken dönemde 1 (%4,8) hastada geçici yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu görüldü. 1 (%4,8) hastada geçici ulnar sinir nöropraksisi görüldü. Geç dönemde ise 1 (%4,8) hastada heterotopik ossifikasyon görüldü. Hastalarımızın son kontrollerinde yapılan değerlendirmelerinde ortalama dirsek fleksiyonunun 126° (dağılım 90°-140°), ortalama ekstansiyon kaybı 14° (dağılım 0°-18°) olduğu saptandı. Tüm kırıklarda kaynama tespit edildi. Hastaların %81'inde hareket açıklığı, fonksiyonel hareket açıklığı olarak kabul edilen 30°-130° üzerindedir. Mayo dirsek performans skorlama sistemine göre ortalama MEPS skoru 86,9 puan olarak belirlendi, kategorik olarak; 10 hasta (%47,6) çok iyi, 7 hasta (%33,3) iyi, 4 olgu (%19,1) orta sonuç elde edildiği görüldü. 90 ve 180 derece plak yerleştirilen olguların klinik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.145).

Plak açısı ile kırık tipi ve iki farklı plaklama yönteminin istatistiksel ilişkisi incelendi. Plak açısı ile kırık tipi ve mayo klinik sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 2).

## Tartışma

Humerus alt uç eklem içi kırıkları humerusun kompleks kırıklarındandır ve farklı yaklaşımlar tariflenmiş-

tir. Günümüzde posteriordan yapılan yaklaşımlar en sık kullanılanlardır. Posteriordan yapılan en sık girişim trans-olekranon yaklaşım olarak da bilinen olekranon osteotomisi yapılarak humerus distal eklem yüzeyine ulaşan yaklaşımdır. Yazarlar da en sık bu yaklaşımı tercih etmektedir(1, 7, 8). Bu yaklaşım humerus distal eklem yüzeyinin büyük bölümünü görünür hale getirmesi, hatta indirek olarak eklem yüzeyinin anterioruna ulaşarak koronal planda olan kırık komponentlerinin de tespitine izin vermesi açısından avantajlıdır (8). Ancak triceps güçsüzlüğü, osteotomi hattında kaynamama veya gecikmiş kaynama, implant irritasyonu, implant migrasyonu, osteotominin yer değiştirmesi, dirseğin mobilizasyon kısıtlılığı gibi olekranon osteotomisinin yarattığı morbiditeden kaçınmak isteyenler alternatif posterior yaklaşımları önermiştir. Bryan ve Morrey'in medial-lateral triceps ayırma (triceps sparing-paratrisipital) yaklaşımı, Campell'in triceps kesme (triceps splitting) yaklaşımı ve O'Driscoll'un triceps-reflecting anconeus pedicle (TRAP) yaklaşımlarıdır (6, 7, 9, 10).

Wilkinson ve ark.'nın kadavra çalışmasında olekranon osteotomisinin kırıkda yüzeye ulaşım açısından paratrisipital yaklaşımla bir fark olmadığı tespit edilmiş (11). Çok parçalı olmayan eklem içine uzanım gösteren humerus alt uç kırıklarında paratrisipital yaklaşım tüm ekleme ulaşım açısından kısıtlılık oluştursa

Tablo 2

Mayo klinik sonuçları ile kırık tipi, plak açısı, yaş ve cinsiyet arasındaki karşılaştırma tablosu

Mayo	Kötü	Orta	iyi	Çok iyi	P değeri
<b>Kırık tipi</b>					
C1	0	2	4	5	p=0.275
C2	0	2	3	5	
<b>Plak açısı</b>					
90-90	0	2	4	6	p=0.145
180°	0	2	3	4	
<b>Yaş</b>					
18-35	0	0	2	2	
36-60	0	2	4	7	p=0.613
60<	0	2	1	1	
<b>Cinsiyet</b>					
Erkek	0	2	5	6	p=0.247
Kadın	0	2	2	4	
<b>Plak açısı</b>		90-90		180°	
<b>C1 tipi kırık</b>		6		5	p=0.245
<b>C2 tipi kırık</b>		6		4	

Plak açısının kırık tipleri arasındaki ilişkisi tablonun en altında yer almaktadır. P anlamlılık değeri <0.05 olarak kabul edilmiştir.

da vakalarımızda indirek olarak tüm eklem hakimiyet olanağı sağlamıştır.

Paratrisipital yaklaşımın başta triceps güçsüzlüğü olmak üzere osteotomi hattında kaynamama veya gecikmiş kaynama, implant irritasyonu, implant migrasyonu, osteotominin yer değiştirmesi, dirseğin mobilizasyon kısıtlılığı gibi olekranon osteotomisinin yarattığı çeşitli komplikasyonlardan kaçınmak için AO/OTA tip C1 ve C2 eklem içi distal humerus kırıklarında etkin bir cerrahi yaklaşım olduğu söylenebilir. Bu yaklaşımın, elde ettiğimiz verilerde mayo klinik sonuçlara bakıldığında %81 olguda mükemmel ve iyi sonuç çıkmasının rijit tespit sonrası erken eklem hareketine izin vermesine bağlı olduğunu söyleyebiliriz. Stabil tespit yapılan olgularda rehabilitasyon sürecinin erken başlatılmasının ve erken hareket verilebilmesinin başarıyı artırdığını düşünüyoruz.

Yetişkin humerus distal uç eklemle ilişkili kırıklarında çift plak uygulamalarında plakların pozisyonuyla ilgili tartışmalar devam etmektedir. Klinik çalışmaların yanında literatürde birçok biyomekanik çalışma da yer almaktadır. Ancak biyomekanik çalışmalarda klinik uygulamaların fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarının in vitro çalışmalarla uyumlu olmayabileceği vurgulanmıştır (12, 13). Her ne kadar biyomekanik olarak paralel plaklar üstün gözükse de; kırığın etrafında ki yumuşak doku, kırık parçalarının pozisyonu ve cerrahi işlem göz önüne alındığında bu üstünlüğün klinik olarak kanıtlanmasının zor olacağını vurgulamışlardır (12, 14). Çalışmamızda plak yerleşiminde ve plakların birbirleriyle 90° veya 180° açıyla yerleştirilmesine operasyon öncesi çekilen grafilerde lateral duvardaki parçalanmaya ve intraoperatif kırık parçalarının üç boyutlu konfigürasyonuna göre karar verildi. Lateral duvar parçalı ve üç boyutlu konfigürasyon posterolateralden kırık tespitine imkan sağlamıyorsa 180° açılanmayla çift plak uygulanırken, lateral duvarda parçalanma yoksa ve intraoperatif kırık konfigürasyonu uygunsa 90° açılanmayla çift plak uygulaması tercih edildi. Bu iki plaklama yönteminin arasında klinik çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0,245).

## Sonuç

Yetişkin distal humerus eklem içi kırıklarında ekstan-sör mekanizma koruyucu paratrisipital yaklaşım, AO/OTA tip C1 ve C2 intraartiküler distal humerus kırıklarının fiksasyonunda eklem yüzü hakimiyeti kısıtlı olmakla birlikte yeterli ulaşımı sağlar. Bu yaklaşımda klinik sonuçların yüz güldürücü olması erken eklem hareketine başlanabilmesine bağlıdır.

## Kaynaklar

1. Kozanek M, Bartonicek J, Chase SM, Jupiter JB. Treatment of distal humerus fractures in adults: a historical perspective. *J Hand Surg Am.* 2014;39(12):2481-5.
2. McKee MD, Jupiter JB. A contemporary approach to the management of complex fractures of the distal humerus and their sequelae. *Hand Clin.* 1994;10(3):479-94.
3. Riseborough EJ, Radin EL. Intercondylar T fractures of the humerus in the adult. A comparison of operative and non-operative treatment in twenty-nine cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1969;51(1):130-41.
4. Robinson CM, Hill RM, Jacobs N, Dall G, Court-Brown CM. Adult distal humeral metaphyseal fractures: epidemiology and results of treatment. *J Orthop Trauma.* 2003;17(1):38-47.
5. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury.* 2006;37(8):691-7.
6. O'Driscoll SW. The triceps-reflecting anconeus pedicle (TRAP) approach for distal humeral fractures and nonunions. *Orthop Clin North Am.* 2000;31(1):91-101.
7. Bryan RS, Morrey BF. Extensive posterior exposure of the elbow. A triceps-sparing approach. *Clin Orthop Relat Res.* 1982(166):188-92.
8. Patterson SD, Bain GI, Mehta JA. Surgical approaches to the elbow. *Clin Orthop Relat Res.* 2000(370):19-33.
9. Ziran BH, Smith WR, Balk ML, Manning CM, Agudelo JF. A true triceps-splitting approach for treatment of distal humerus fractures: a preliminary report. *J Trauma.* 2005;58(1):70-5.
10. Morrey BF. Surgical treatment of extraarticular elbow contracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2000(370):57-64.
11. Wilkinson JM, Stanley D. Posterior surgical approaches to the elbow: a comparative anatomic study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2001;10(4):380-2.
12. Got C, Shuck J, Biercevicz A, Paller D, Mulcahey M, Zimmermann M, et al. Biomechanical comparison of parallel versus 90-90 plating of bicolun distal humerus fractures with intra-articular comminution. *J Hand Surg Am.* 2012;37(12):2512-8.
13. Schwartz A, Oka R, Odell T, Mahar A. Biomechanical comparison of two different periarticular plating systems for stabilization of complex distal humerus fractures. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2006;21(9):950-5.
14. Caravaggi P, Laratta JL, Yoon RS, De Biasio J, Ingargiola M, Frank MA, et al. Internal fixation of the distal humerus: a comprehensive biomechanical study evaluating current fixation techniques. *J Orthop Trauma.* 2014;28(4):222-6.

## PROSTAT KANSERİ TANI VE LOKAL İNVAZYON DEĞERLENDİRMESİNDE MULTİPARAMETRİK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN ÖNEMİ

### IMPORTANCE OF MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PROSTATE CANCER DIAGNOSIS AND LOCAL INVASION ASSESSMENT

Hüseyin AYDIN<sup>1</sup>, Mustafa BALCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Faculty of Medicine, S.Demirel University, Isparta, Turkey.

**Cite this article as:** Aydın H, Balcı Mustafa. Importance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer Diagnosis and Local Invasion Assessment. Med J SDU 2021; 28(1): 73-83.

#### Öz

##### Amaç

Prostat kanserinin (PCa) tanısı ve kanser dışı prostat hastalıklarından (KDPH) ayırımında multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (mpMRG) önemi değerlendirilmiştir.

##### Gereç ve Yöntem

Aralık 2017 ile Ocak 2020 tarihleri arasında, prostat kanseri (PCa) ön tanısı ile mpMRG yapılan 99 hastanın görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Standart MpMRG çekim protokolü T2A TSE (aksiyel-koronal-sagittal), T1A TSE (axial-koronal-sagittal), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve T1A dinamik kontrastlı inceleme (DKI) sekanslarından oluştu. Lezyonların lokasyonu, morfolojisi, ekstraprostatik yayılımı (EPY), T2A sinyal intensite (T2SI) değerleri, difüzyon kısıtlılığı, kontrastlanma eğri paternleri, maksimum kontrastlanma değeri (Cmax) ve maksimum kontrastlanmaya ulaşması için geçen süre (akselasyon zamanı: AZ) değerlendirildi. Bulgular arasındaki ilişki SPSS 20.0 programı ile değerlendirildi.

##### Bulgular

Değerlendirilen 99 olgunun 75'inin Prostat Ca (PCa), 24'ünün KDPH hitopatolojik tanısı vardı. Tüm hastaların yaş ortalaması 66.5±7.4 idi. Periferik zon yerleşimli lezyonlarda "apparent diffusion coefficient"

(ADC) ( $p<0,001$ ), Cmax ve AZ ( $p<0,005$ ) değerlerinde, PCa ve KDPH grupları arasında anlamlı farklılık saptandı. Transizyonel zon yerleşimli lezyon T2SI değerleri, hasta grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0,001$ ). PCa için Tip1 eğri ve KDPH için Tip 3 eğri paterni, ayırıcı tanı açısından anlamlı ( $p<0,002$ ) bulundu. Transizyonel zon yerleşimli lezyonlarda eğri tipi malign tarafa kaydıçça T2SI'nde azalma görüldü. EPY derecesi arttıkça yakın invazyon oranlarında da artış saptandı ( $p<0,001$ ).

##### Sonuç

Multiparametrik prostat MRG, PCa'yı KDPD'dan ayırmada ve lokal invazyon durumunu ortaya koymada son derece değerli bir radyolojik tanı yöntemidir. ADC, T2SI ve DCE kantitatif değerleri, benign-malign lezyon tahmininde önemli rol oynamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, prostatit, multiparametrik MRG, dinamik kontrastlı MR, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme,

**Kısaltmalar:**PCa: Prostat kanseri,KDPH: Kanser dışı prostat hastalığı, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, DAG: difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC: apparent diffusion coefficient, T2A: T2 ağırlıklı, T1A: T1 ağırlıklı, T2SI: T2 sinyal intensitesi, AZ: Akselasyon zamanı, Cmax: Maksimum kontrastlanma, mpMRG: Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, DKI: Dinamik kontrastlı inceleme, EPY: Extra prostatik yayılım, PIRADS: Prostate Imaging – Reporting and Data System, PZ: Periferik zon, TZ: Transizyonel zon, PZTZ:periferik ve transizyonel zon

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: huseyinrady@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 16.10.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 05.12.2020

ORCID IDs of the authors: H. A. 0000-0003-4704-4759; M.B. 0000-0002-3175-2032

## Abstract

### Objective

The importance of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in the diagnosis of prostate cancer (PCa) and in its differentiation from non-cancerous prostate diseases (NCPD) was evaluated.

### Materials and Methods

Images of 99 patients who underwent mpMRI with a pre-diagnosis of PCa between December 2017 and January 2020 were retrospectively evaluated. The MpMRG acquisition protocol consisted of T2W TSE (axial-coronal-sagittal), T1W TSE (axial-coronal-sagittal), diffusion-weighted imaging (DWI) and T1W dynamic contrast imaging (DCI) sequences. The location, morphology, extraprostatic spread (EPY) of the lesions, T2W signal intensity (T2SI) values, diffusion restriction, enhancement curve patterns, maximum enhancement value (Cmax), time to reach maximum enhancement (acceleration time: AZ) were evaluated. The relationship between the findings was evaluated using the SPSS 20.0 program.

### Results

75 of 99 cases were diagnosed as Prostate Ca (PCa),

24 of them had NCPD hitopathological diagnosis. The age ratio of all patients was  $66.5 \pm 7.4$ . A significant difference was found between the apparent diffusion coefficient (ADC) ( $p < 0.001$ ), Cmax and AT ( $p < 0.005$ ) values, PCa and KDPH groups in lesions located in the peripheral zone. T2SI values of lesions in the transitional zone differed significantly between patient groups ( $p < 0.001$ ). The Type 1 curve for PCa and the Type 3 curve for NCPD were found to be significant in terms of differential diagnosis ( $p < 0.002$ ). In transitional zone lesions, T2SI decreased as the curve type shifted to the malignant side. As the degree of EPY increased, an increase was found in the near invasion rates ( $p < 0.001$ ).

### Conclusion

Multiparametric prostate MRI is an extremely valuable radiological diagnostic method in distinguishing PCa from NCPD and revealing the local invasion status. ADC, T2SI and DCE quantitative values play an important role in the prediction of benign-malignant lesions.

**Keywords:** Prostate cancer, prostatitis, multiparametric MRI, dynamic contrast MRI, diffusion weighted imaging.

## Giriş

Prostat kanseri (PCa), erkeklerde akciğer kanserinden sonraki en sık kanserdir 1. Erken tanı ve doğru evreleme, morbidite ve mortalitenin azaltılması bakımından çok önemlidir 2. Glanda sınırlı PCa hastalarında beş yıllık sağ kalım oranları %100'e yakın iken, extraprostatik yayılımı (EPY) olan PCa'larda bu oran %28'lere kadar gerilemektedir 3,4. Bu nedenle prostat kanserinin lokal yayılımının tanımlanması, tedavi planlamasında önemlidir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), PCa'nın tesbit, lokalizasyon ve lokal invazyon değerlendirmesinde en etkin görüntüleme yöntemidir 5. Prostat MRG'de anatomik ve fonksiyonel sekansların birlikte kullanıldığı multiparametrik MRG (mpMR) kullanılır. Anatomik sekansları T1 ve T2 ağırlıklı (T1A ve T2A) sekanslar, fonksiyonel sekansları difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve dinamik kontrastlı inceleme (DKİ) sekansları oluşturur 6. mpMRG değerlendirmesinde klinisyen ve radyolog arasında ortak dil kullanımı, raporlamada standart kriterler oluşturulması ve klinik anlamlı kanser ihtimalini kategorize etmek amacıyla PIRADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) sistemi geliştirilmiştir. Ancak PCa ile

KDPH lezyonları mpMR bulgularında (özellikle kronik prostatit ile) önemli çakışmalar vardır 7. Bu nedenle PIRADS kriterlerinin oluşturulması ve geliştirilmesi devam etmektedir. En son 2019 yılında yayınlanan PIRADSV2.1 ile kriterler güncellenmiştir.

Prostat glandı mpMRG ile, periferal zon (PZ) ve transizyonel zon (TZ) olarak iki kompartmanda değerlendirilir. Periferal zon esas olarak DAG sekansında ve TZ ise T2A sinyal özellikleri ile değerlendirilir. Özellikle TZ değerlendirmesinde önemli zorluklar vardır. Dinamik kontrastlı inceleme değerlendirmesi görsel (kalitatif), semikantitatif ve kantitatif olarak yapılabilmektedir. Semikantitatif DKİ'de kontrastlanma-zaman eğrileri (Tip1, 2 ve 3) ve ilişkili kontrastlanma parametrelerinden maksimum kontrastlanma değeri (Cmax) ve maksimum kontrastlanmaya ulaşma süresi yada akselerasyon zamanı (AZ) değerlendirilir. Kantitatif DKİ'de ise kontrastlanma parametrelerinden elde edilen farmakokinetik kontrastlanma eğrileri, Gadolinium konsantrasyon-zaman eğrilerine dönüştürülür. Güncel PIRADS sisteminde DKİ, skor 3 PZ lezyonlarında yardımcı kriter olarak kullanılmaktadır. Tip 3 eğri olması durumunda skor 4'e yükselmektedir. Ancak eğri tipi, hiçbir durumda bir lezyonu PIRASD 5 yapmamaktadır 8.

Bu çalışmada PIRADSV2.1'e göre yapılan mpMRG değerlendirme ile, PIRADSV2.1 kriterlerine girmeyen semikantitatif (ADC, T2SI, AZ ve Cmax) ölçümlerin PCa ve KDPH lezyonlarının ayırıcı tanısına katkıları araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta seçimi

Aralık 2017 - Ocak 2020 tarihleri arasında PCa ön tanısı ile hastanemizde başvuran 99 hastanın mpMRG tetkiki, patoloji ve laboratuvar bilgileri eşliğinde retrospektif olarak değerlendirildi. Biopsi öncesi yada biopsiden en az dört hafta sonra yapılan mpMRG tetkikleri çalışmaya dahil edildi. Değerlendirmeyi etkileyecek oranda T1A'da hemoraji alanı barındıran tetkikler ile, pelvik radyoterapi ve prostat dışı malinite hikayesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Retrospektif bir çalışma olduğu için, hastalardan aydınlatılmış onam alınmadı. Çalışma öncesinde, SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı (Tarih/Sayı:13.12.2019 /217).

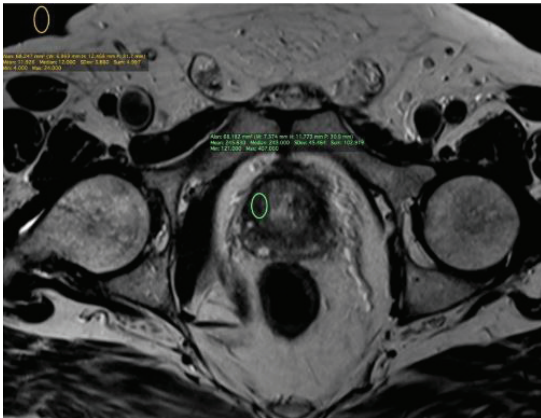
### Görüntüleme Tekniği

MpMRG incelemeleri 1,5T MR sistemi (MAGNETOM Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) ile gerçekleştirildi. Tetkik öncesi mesane boşaltıldı, fakat lavman yapılmadı. Tetkik esnasında gerekli görüldüğü taktirde, intravenöz antiperistaltik ajan (Buscopan ampul, 20 mg/ml, Boehringer Ingelheim, Almanya) uygulandı. Tetkik çekim protokolü Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeler 4 farklı b değeri kullanılarak (b=50 - 400 - 800 - 1800

s/mm<sup>2</sup>) toplamda 2 adet aksiyal plan EPI ile elde edildi. ADC ölçümleri b50-800'den elde olunan haritalamadan yapıldı. Dinamik kontrast görüntüleme için intravenöz 0.10-0.20 mL/kg kontrast madde (Gadolinium), otomatik enjektör ile 2-2,5 ml/sn hızla verildi. Takiben bolus şeklinde 20 ml serum fizyolojik yıkama enjeksiyonu yapıldı.

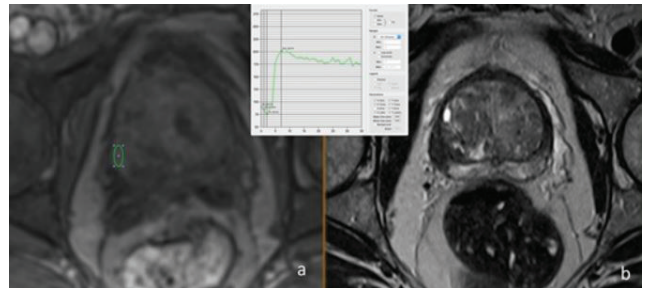
### Görüntülerin Değerlendirilmesi

Görüntüler PACS'tan iş istasyonuna (OsiriX MAv. 10.0.2, UCLA, Pixmeo) aktarılarak değerlendirildi. Değerlendirme tek araştırmacı (M.B) tarafından, tek seferde yapıldı. Prostat hacmi elipsoid cisim hacim formülünden manuel olarak hesaplandı 9. Görüntüler PZ ve TZ'de ayrı ayrı değerlendirildi. Lezyonlar PZ, TZ ve PZTZ olarak lokalize edildi. En yüksek PIRADS skoruna sahip olan lezyon, indeks lezyon olarak kabul edildi. Birden fazla lezyon varlığında, en büyük boyutlu lezyon değerlendirilmeye alındı. Ölçümler, lezyon sınırlarından uzak ve lezyonun 2/3 kısmını içerecek şekilde, manuel olarak çizilen oval/yuvarlak region of interest (ROI) yerleştirilerek yapıldı. T2A sinyal intensite (T2SI) ölçümleri aynı kesitte lezyondan, normal görünümlü parankimden ve kesite giren anterior vücut dışı havada yapıldı (Resim 1). Ölçümleri standardize etmek amacıyla lezyon ölçümleri havadan ölçülen değere oranlanarak kaydedildi. Dinamik incelemede, lezyondan sinyal intensite-zaman (SI-t) eğrileri, iş istasyonundaki otomatik program yardımıyla oluşturuldu ve üç tip eğri tanımlandı (Resim 2) 10,11. Tip 1 eğride maksimum SI değeri (Cmax), eğrinin ikinci yarısında kalır ve geç yıkama aşamasındaki (4.-5. Dk) minimum SI değeri ile Cmax arası fark % 20'den azdır. Tip



### Resim 1

Sağda transizyonel zon lezyonundan T2A sinyal ölçümü gösterilmiştir. Axial T2A seride prostat bezi midgland düzeyinde sağ yarı anteriorunda transizyonel zonda sınırlı yer yer hafif silik PCa ile uyumlu hipointens sinyal değişikliklerinin ROI ile ölçümü ve aynı kesitte havanın benzer şekilde ROI ile ölçümü gösterilmiştir.



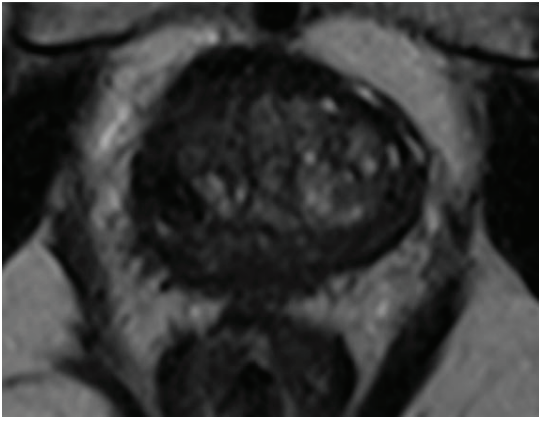
### Resim 2

Dinamik kontrastlı incelemede örnek eğri tipi oluşturulması. a) Sağ periferik zondaki T2A hipointens lezyondan yapılan semikantitatif incelemede, tip3 eğri tipi saptanmıştır. b) axial T2A kesitte, sağ mid gland düzeyi posterolateralde, kapsül ile yaklaşık 1,5 cm'lik temas bulunan PIRADS-5 ile uyumlu hipointens lezyon görülüyor.



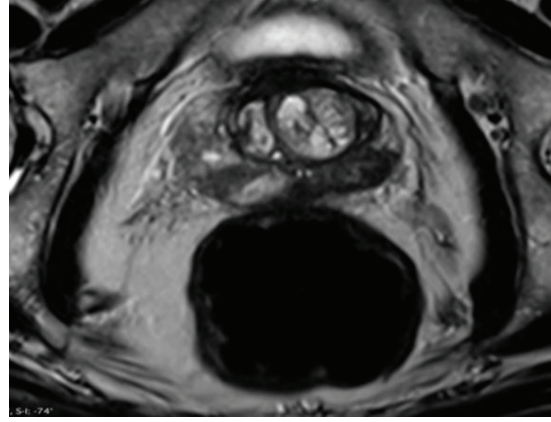
2 egride Cmax değeri, eğrinin ilk yarısındadır. Fakat geç yıkanma minimum SI değeri ile Cmax arındaki fark % 20'den azdır. Tip 3 eğride ise, Cmax değeri eğrinin ilk yarısındadır ve geç yıkanma minimum SI değeri ile Cmax arası fark % 20'den fazladır 12. Ayrıca eğri üzerinden Cmax ve maksimum kontrastlanmaya ulaşma süresi yada akselerasyon zamanı (AZ) kaydedildi. Lezyonlar PIRADSv2.1 kılavuzu baz alınarak, 1-5 arasında skorlandı.

Extraprostatik yayılım (EPY) T2A kesitlerden değerlendirildi. Lezyonlar EPY açısından erken (EPY-1) ve geç (EPY-2) bulguları belirlendi. Buna göre kapsül teması, kapsül ile 1.5 cm'den fazla bitişik komşuluk ve kapsüler bulging EPY-1 bulgularını; kapsüler düzensizlik, kapsül bütünlük kaybı ve periprostatik yağlı dokuya uzanım ise EPY-2 bulgularını oluşturdu (Şekil 1) (Resim 3, 4). Yakın organ invazyonu için nörovasküler bantlar, seminal veziküller, mesane, rektum ve pelvis yan duvarları T2A'da değerlendirildi. Ayrıca kesite dahil kemik yapılar, metastaz açısından incelendi.



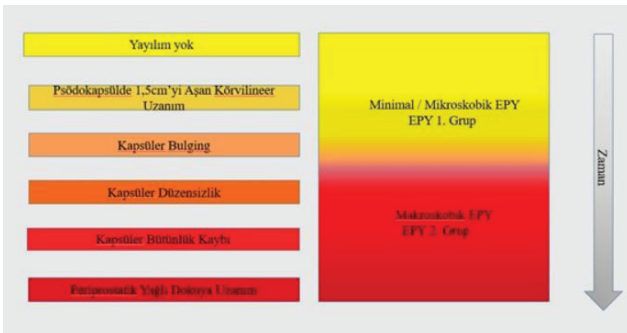
**Resim 3**

Aksiyal T2A kesitte, sağ bazal posterolateralde kapsüler bütünlük kaybı ve sağ nörovasküler batta invazyonu ile uyumlu asimetric düşük sinyal izleniyor.



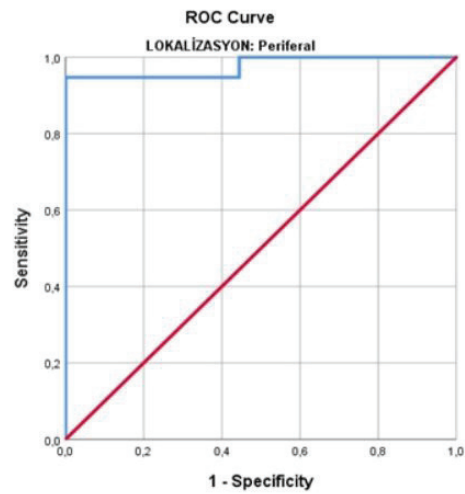
**Resim 4**

Aksiyal T2A kesitte, sol bazal kesim periferel zonda, kapsül ile 17 mm bitişik komşuluk gösteren EPY-1, PIRADS-5 hipointens lezyon izleniyor. Sağ periferel zonda bant tarzında kronik prostatit sekeli lehine hipointens lezyona dikkat ediniz.



**Şekil 1**

Extraprostatik yayılım ve dereceleri gösterilmektedir.



**Şekil 2**

Periferel zon yerleşimli PCa lezyonlarında ADC değeri için ROC eğrisi

## İstatistiksel Analiz

Çalışma öncesi yapılan güç (power) analizine göre malignite olan ve olmayan çalışma grupları için örneklem sayısı en az 72 olarak belirlendi. Katılımcılardan alınan kan örneklerinden elde edilen PSA değerleri kullanılarak ve KDPH/PCa oranı 1/2 alınarak örneklem belirlendi. Hesaplama hata payı %5, etki büyüklüğü %97 ve güç değeri %85 alındı. Çalışma süresi içerisinde toplam 99 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı özellikler hesaplanarak kategorik değişkenler sıklık (% oranı), oransal ölçekli değişkenler ortalama±SS şeklinde gösterildi. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İki farklı grup karşılaştırması Mann-Whitney U testiyle, çoklu gruplar ise Kruskal-Wallis testleri ile değerlendirildi. Ölçüm sonuçları arasındaki ilişki Spearman's Rho korelasyon analizi ile, kategorik özellikler arası ilişkiler ise Monte Carlo düzeltilmiş ki-kare analizi ile incelendi. Çalışmanın tamamında %5 hata oranı için  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastalar ait demografik veriler ve laboratuvar ölçümleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 99 hastanın yaş ortalaması  $66.5 \pm 7.4$  yıl idi. Prostat hacmi KDPH grupta daha yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ). PSA, serbest PSA ve PSA dansitesi PCa'da KDPH'den anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.001$ ). Hastaların 95'i (%96) 12 kadran biopsi ve 4'ü (%4) TUR-P ile histopatolojik tanı aldı. Hastaların 75'i (%75.7) PCa ve 24'ü (%24.3) KDPH (17 prostatit, 5 ASAP ve 2 PIN) idi. PCa'nın %25.3'ü PZ(n=19), %29.3'ü TZ(n=22) ve %45.3'ü PZTZ(n=34) yerleşimliydi. KDPH'nin ise %37.5'i PZ(n=9), %58.3'ü TZ(n=14) ve %4.2'si PZTZ(n=1) yerleşimi gösterdi. PZTZ lezyonlarının (n=34) %54.3'ünde metastaz saptandı. Metastatik PCa'ların %85.7'si ise PZTZ yerleşimliydi. Tüm PZTZ yerleşimli PCa hastalarında EPY bulgularından en az birisi vardı.

Transizyonel zon lezyonlarında ortalama T2SI değeri, PCa'da KDPH lezyonlarına göre belirgin düşük bulundu ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4). PZTZ lezyonlarının ayırıcı tanısında ise, T2SI değerinin anlamlı bir katkısı yoktu.

Periferel zon PCa lezyonlarında ADC değerleri ortalama  $0,73 \pm 0,16 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn bulundu (Tablo 5). Periferel zon lezyonlarında ADC değerleri için yapılan ROC analizinde, eğri altında kalan alan değeri (AUC=0,977) oldukça anlamlı idi ( $p < 0.001$ ) (Şekil 2).

ROC analizine göre ADC için cut-off değeri  $0,92 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, ayırıcı tanı için duyarlılık (sensitivity) %94,7 ve özgüllük (specificity) %99,8 olarak hesaplandı.

Periferel zonda sadece Tip3 eğri, PCa'nın KDPH'dan ayırmada anlamlı farklılık gösterdi ( $p < 0.001$ ). Tip2 kontrastlanma eğrisi, tüm lezyonlarda en fazla saptanan kontrastlanma paterni olmakla beraber, PCa'yı PCa-DL'den ayırmada istatistiksel açıdan yeterli bulunmadı ( $p < 0.05$ ). Periferel zon PCa lezyonlarında AZ, KDPH'ya göre daha düşük ( $p = 0.004$ ) iken, Cmax değeri daha yüksek bulundu ( $p = 0,005$ ) (Tablo 5). Transizyonel zon lezyonlarında ise DKİ bulgularının PCa ve KDPH grupları arasında ayırıcı tanıya anlamlı bir katkısı gözlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

Transizyonel zon lezyonlarında eğri tipi malign tarafa kaydıkaça, T2SI değerinde düşüş gözlemlendi. PZTZ lezyonlarında ise, eğri tipinin T2SI ile anlamlı bir ilişkisi yoktu. TZ ve PZTZ yerleşimli PCa lezyonlarda, T2SI ile Cmax ve AZ arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Extra-prostatik yayılım PCa lezyonlarının (n=58) %77,3'ünde mevcuttu. KDPH olanların sadece bir tanesinde EPY saptandı. En çok saptanan EPY, periprostatik yağlı dokuya uzanım (%40) idi (Tablo 6). Nörovasküler band invazyonu (%42,9 n=20), seminal vezikül invazyonu (%59,5 n=29) ve rektoprostatik açılı obliterasyonu (%38,1 n=20) EPY2 grubunda daha fazla görüldü ( $p < 0.001$ ). EPY grupları arasında T2SI ve DKİ bulguları açısından, anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Hastaların %20,2'sinde pelvik organ invazyonu saptandı. Bunların da 8'i (%34,7) mesane ve 9'u (%39,1) rektum invazyonu idi. Pelvik kemik metastazı sadece 7 (%7,1) hastada saptandı. PCa grubunun %45,3'ünde (n=34) LN metastazı vardı. Lenf nodu ve pelvik kemik metastazı olan lezyonlarda Tip3 eğri oranı daha yüksek iken, prostata sınırlı PCa lezyonlarında Tip2 eğri oranı daha yüksek bulundu ( $p = 0.020$ ). Pelvik kemik metastazı olan PCa'da, AZ anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p = 0.039$ ). KDPH'da PIRADS 2 ve 3 lezyon sırasıyla %12,5 (n=3) ve %70,8 (n=17) iken, PCa hastalarında PIRADS 4 ve 5 lezyon sırasıyla %25,3 (n=19) ve %62,7 (n=47) idi ( $p < 0.001$ ). PIRADS skorları ile T2SI arasındaki korelasyonlar da değerlendirildi. Buna göre TZ lezyonlarında PIRADS skoru ile T2SI arasında negatif korelasyon var iken ( $p = 0.008$ ), PZTZ yerleşimli kanserlerle PIRADS skoru ile T2SI arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi ( $p = 0.336$ ).

Tablo 1 mpMRG çekim protokolü

Parametreler	Dinamik Kontrastlı T1Ağırlıklı VIBE		
	Aksiyel flip2	Aksiyel flip15	Aksiyel Dinamik
TR (ms)	3.8	3.8	4.40
TE (ms)	1.5	1.5	1.70
Avarage (Next)	8	6	1
Voksel boyutu (mm)	1.4 x 1.4 x 3.5	1.4 x 1.4 x 3.5	1.4 x 1.4 x 3.5
Kesit kalınlığı (mm)	3.5	3.5	3.5
Matriks	192 x 154	192 x 154	192 x 154
Faz yönü	A >> P	A >> P	A >> P
Turbo faktör (SiL)	17	23	23
Sinyal gürültü oranı (SNR)	1	1	1
FOV (mm)	260	260	260
Bant aralığı (Bandwidth)	390	390	300
Flip Angle (deg)	2	15	12
T2 Ağırlıklı MRG	Aksiyel	Sagittal	Koronal
TR (ms)	4650	2960	3200
TE (ms)	128	105	92
Avarage (Next)	4	5	4
Voksel boyutu (mm)	0.4 x 0.4 x 2.5	0.4 x 0.4 x 6	0.7 x 0.7 x 3
Kesit kalınlığı (mm)	2.5	6	3
Matriks	320 x 195	320 x 172	320 x 195
Faz yönü	A >> P	A >> P	R >> L
Turbo faktör (SiL)	17	23	23
Sinyal gürültü oranı (SNR)	1	1	1
FOV (mm)	230	230	230
Bant aralığı (Bandwidth)	200	200	200
Flip Angle (deg)	160	160	160

Tablo 2 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme MR çekim parametreleri

Parametreler	Sekanslar	
	DAG3b	DAG2b
TR (ms)	6000	5600
TE (ms)	84	88
Avarage (Next) (b1, b2, b3)	5, 7, 10	3, 6
Voksel boyutu (mm)	1.7 x 1.7 x 3.5	0.9 x 0.9 x 6
Kesit kalınlığı (mm)	3.5	6
Matriks	112 x 112	192 x 128
Faz yönü	A >> P	A >> P
b1, b2 değeri (sn/mm <sup>2</sup> )	50, 400, 1800	50, 800
FOV (mm)	190	360

**Tablo 3** Hastaların Demografik Laboratuvar Ölçüm Sonuçları

	KDPH (n=24)	PCa (n=75)	Toplam (n=99)	p
	(Ortalama±SS)			
Yaş	62.1±7.5	67.9±6.8	66.5±7.4	<b>0.002*</b>
Volüm (cc)	73.4±61.3	48.2±19.3	54.3±25.1	<b>&lt;0.001*</b>
Total PSA (ng/ml)	8 ±2.9	33.1±25.9	57.3±328.7	<b>&lt;0.001*</b>
Serbest PSA (ng/ml)	1.4±0.8	3.6±4	3.1±3.6	<b>0.003*</b>
PSA Dansite (ng/ml/cc)	0.2±0.8	1.5±8.3	1.2±7.3	<b>&lt;0.001*</b>
Biopsi-MR arası süre (gün)	44±9.1	42.9±22.5	43 ±21.5	0.395

\*: Mann-Whitney U testine göre 0.05 düzeyinde anlamlı; KDPH: Kanser dışı prostat hastalığı; PCa: Prostat kanseri

**Tablo 4** Transizyonel zon lezyonlarında T2A sinyal intensite ve dinamik kontrastlı inceleme semikantitatif ölçüm değerleri

		KDPH (n=13)	PCa (n=22)	p*
		% (n)	% (n)	
C-T E	Tip 1	3 (23)	4.54 (1)	0.167
	Tip 2	69.2 (9)	63.6 (14)	
	Tip 3	7.69 (1)	31.8 (7)	
	<b>Ort±SS Medyan (Min-Maks)</b>	<b>Ort±SS Medyan (Min-Maks)</b>		<b>p**</b>
AZ (sn)	7.8±3.3 7.1 (3.3-14.7)	6±1.8 6.2 (3.1-10.5)		0.160
Cmax	200.3±49.6 205.7 (116.1-278.6)	205.2±53.5 206.2 (140.5-325.5)		0.860
T2Si <sub>L</sub>	273.6±34.7 271.3 (181.1-314.3)	211±51.8 217.1 (93.7-296.5)		<b>&lt;0.001**</b>
T2Si <sub>L</sub> / T2Si <sub>H</sub>	25.2±6.4 24 (16.7-38.5)	19.7±6.6 19.7 (7.6-32.2)		0.035**
T2Si <sub>H</sub>	11.4±2.7 10.9 (6.8-15.9)	11.3±3 11.8 (6.3-17.2)		0.885

\*: Ki-kare analizine göre 0.05 düzeyinde anlamlı. \*\*: Mann-Whitney U testine göre 0.05 düzeyinde anlamlı. C-T E: Kontrast-zaman eğrisi. AZ: Akselasyon zamanı. Cmax: Kontrastlanma maksimum değeri; KDPH: Kanser dışı prostat hastalığı; PCa: Prostat kanseri T2SIL : Lezyon T2A sinyal intensitesi T2SIL / T2SIH: Lezyon-Hava T2 sinyal intensite oranı. T2SIP: Lezyon içermeyen normal prostat T2 sinyal intensitesi.

Tablo 5 Periferel zondaki lezyonların DKİ semikantitatif ölçümleri

		KDPH (n=9)	PCa (n=19)	p
	% (n)	% (n)		
C-T E	Tip 1	66.7 (6) <sup>a</sup>	5.3 (1) <sup>b</sup>	
	Tip 2	33.3 (3)	47.4 (9)	<0.001*
	Tip 3	0.0 (0) <sup>a</sup>	47.4 (9) <sup>b</sup>	
	Ort±SS Medyan (Min-Maks)	Ort±SS Medyan (Min-Maks)		p
ADC <sub>L</sub> (x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn)	1.2±0.1 1.2 (0.9-1.4)	0.7±0.1 0.7 (0.5-1.1)		<0.001**
AZ (sn)	10.1±3.7 8.5 (5-15.8)	5.6±2.5 5 (2.5-10.5)		0.004**
Cmax	155.9±37.7 155.5 (111.7-236.6)	211.3±38.5 222.5 (139.8-270.5)		0.005**

\*: Ki-kare analizine göre 0.05 düzeyinde anlamlı. \*\*: Mann-Whitney U testine göre 0.05 düzeyinde anlamlı;  
C-T E: Kontrast- zaman eğrisi; ADCL: Lezyon ADC; ADCP: Normal parankim  
ADC; Cmax: Kontrastlanma maksimum değeri; KDPH: Kansere dışı prostat hastalığı; PCa: Prostat kanseri

Tablo 6 PCa Lezyonlarının Ekstraprostatik Yayılım Oranları

	% (n)
EPY Yok	22.7 (17)
EPY var	77.3 (58)
Kapsül ile 1.5cm'yi aşan körvilineer komşuluk	9.3 (7)
Kapsüler bulging	12 (9)
Kapsüler düzensizlik	9.3 (7)
Kapsüler bütünlük kaybı	6.7 (5)
Periprostatik yağlı doku uzanımı	40 (30)

PCa: Prostat kanseri EPY: Extra-prostatik yayılım

## Tartışma

Prostat kanserinde yaş ortalaması ve PSA değerleri KDPH'ya göre daha yüksek iken, prostat hacmi daha düşüktür 13–15. Çalışmamızdaki ortalama yaş ve PSA değerleri literatür ile uyumlu bulundu.

Prostat kanseri yerleşimi en sık periferel zon olarak bildirilmiştir 16. Bu çalışmada literatürden farklı olarak PZ %25.3 ve TZ %29.3 ve her iki zon (PZTZ) %45,3 oranında tutulmuş olduğu görüldü. Bunun nedeni, MRG yapmayı gerektirecek semptomlara yol açan TZ tutulumu gelişinceye kadar, hastaların periferel zon aşamasında hastaneye gelmemeleri olabilir. Bunu

destekleyen diğer bir bulgu, PZTZ lezyonlarında EPY ve metastaz oranının daha yüksek olmasıdır. KDPH ise en sık TZ (%58.3) ve en az PZTZ (%4.2) saptandı. Bu bulgular, PZTZ yerleşimli lezyonların öncelikle PCa açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Periferel zon primer değerlendirme sekansı DAG'dır. Difüzyon kısıtlanma durumu görsel olarak apparent diffusion coefficient (ADC) "Görünüşteki Difüzyon Kat-sayısı" haritalama ile beraber yapılmaktadır 17. ADC kantitatif ölçümleri PIRADS skorlama sistemine dahil olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda, benign-malign lezyon ayırımında 0,75–0,93 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sn

eşik değerinin kullanılabileceği belirtilmiştir 18. ADC değerlerinin tümör agresivitesini gösterebileceği ve biopsi planlamasını yönlendirebileceği ve PIRADS skorlamasını iyileştirebileceği yönünde çalışmalar vardır. Her çalışmada farklı eşik ADC değerleri önerilmiştir 19–21. Bu farklılık, MR cihazlarının manyetik alan gücü, DAG parametreleri, çekim parametreleri gibi teknik faktörlerin farklılığı ile ilişkilidir. Çalışmamızda prostat kanserlerini belirlemede ve diğer PCa dışı lezyonlardan ayırmada, merkezimize ait ADC eşik değeri  $0,921 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  (sensitivite %94,7 ve spesifite %99,8) olarak bulunmuştur.

T2A görüntüleme MpMRG protokolünün ayrılmaz bir parçasıdır 18. Prostat kanseri, T2AG'de benign dokuya kıyasla hipointensite gösterir ve PCa tespiti için duyarlılığı % 50-70 civarındadır 22. Kantitatif T2SI değerinin malignite ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar vardır 23–26. PIRADSV2.1 kılavuzu, TZ'de PIRADS 4 ve 5 lezyonların T2AG'de belirgin hipointens ve PIRADS 3 lezyonların T2SI'nin heterojen olması gerektiği belirtilmiştir 27. Çalışmamızda TZ ve PZTZ yerleşimli malign lezyonların T2SI'nin, KDPH'na göre daha düşük olduğunu gösterdik. TZ yerleşimli lezyonlarda PIRADS skoru arttıkça, T2SI'nin azaldığı saptandı ve PIRADSV2.1 klavuzu ile uyumlu bulundu. Prostat parankiminin T2A sinyal heterojenitesi, lezyon ayırımını zorlaştırır 25,28. Her ne kadar PIRADSV2.1 klavuzu normal parankim sinyalini değerlendirmeye alma konusunda öneride bulunmasa da, parankim heterojenitesine işaret etmek üzere nodül ve lezyon dışı alanlardaki üçgen, kama, lineer tarzda düşük sinyal alanlarını, heterojen sinyal olarak tanımlamaktadır 28. Çalışmamızda TZ normal parankim T2SI'si oldukça geniş bir aralıkta dağılım göstermiş ( $448,68 \pm 70,72$ ) olup, PIRADSV2.1'de belirtildiği gibi parankim arka plan heterojenitesini desteklemektedir. Fakat arka plan T2SI, lezyon sinyallerinden (PCa:  $211 \pm 51,8$ , KDPH:  $273,6 \pm 34,7$ ) belirgin şekilde yüksek olması nedeniyle, arka plan heterojenitesinin lezyon tespitine çoğu zaman engel olmadığı söylenebilir.

Dinamik kontrastlı inceleme önemli bir sınırlaması, spesifik olmamasıdır. Periferik zonda prostatitte ve TZ'de BPH nodüllerinde, kontrast madde extravazasyonunda artış görülebilir. Ayrıca anterior fibromuskuler stromal bölge tümörleri, DKİ'de kontrast tutulumunu göstermeyebilir. Biyopsi sonrası hemoroji alanları ise yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle DKİ, daima diğer MRG parametrelerine yardımcı olarak görülmeli ve tek başına bir tanı yöntemi olarak kullanılmamalıdır 29. Dinamik kontrastlı incelemede normal prostat dokusunda pik kontrastlanmaya ulaşımı yavaş ve progresif kontrastlanma artışı izlenir. PCa'da ise, hızlı ve yüksek konsantrasyonda kontrastlanma

ile hızlı kontrast yıkanması ön plana çıkmaktadır 30. Prostatitlerde vaskülarite ve permeabilite artışı nedeniyle, pik kontrastlanma düzeyi normal dokudan daha yüksektir. Progresif ve akselerasyonu yavaş kontrastlanma, PCa'dan daha düşük Cmax değerleri ve kontrast yıkanmasının daha yavaş olması, prostatit lehine bulgulardır 10,29. Literatürde KDPH'da Tip1 ve 2 eğri baskınlığı, PCA'da ise Tip2 ve 3 eğri baskınlığı bildirilmiştir. Ayrıca AZ'nin kısalması ve Cmax değerlerindeki artış, PCa ve agresivite için anlamlı olduğunu bildiren çalışmalar olsa da, bunların kantitatif değerleri arasında henüz fikir birliği yoktur 31–33. Çalışmamızda PZ yerleşimli PCa lezyonlarında, KDPH'ya göre AZ daha düşük ve Cmax değerleri daha yüksek ölçüldü ve literatür ile uyumlu bulundu. PCa'da Tip3 eğri ve KDPH lezyonlarında Tip1 eğri paterni, ayırıcı tanı açısından anlamlı baskınlık gösterdi. Fakat, literatür ile benzer şekilde, tip2 eğri paterninde önemli çakışmalar vardı. Transizyonel zon lezyonlarında ise DKİ parametreleri, malign/benign lezyon ayırımında değerli bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, prostat lezyonlarında T2A sinyal intensitesi ile DKİ'de semikantitatif parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmada TZ lezyonlarında T2SI azaldıkça, perfüzyon eğri tipinin malign tarafa doğru kaydığı saptandı. Ancak, T2SI ile AZ ve Cmax değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Ekstraprostatik yayılım kriterleri kısmen subjektif ve henüz standardize edilememiştir 34–37. Bu yüzden prostat kanseri takip ve tedavi planlamasında önemli olan EPY'yi MRG ile değerlendirmek zordur. Çalışmamızda literatürde bildirilen kriterlere benzer şekilde, EPY'yi erken (EPY-1) ve geç (EPY-2) bulgular olarak iki gruba ayırdık 37. Daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, geç işaretlere (EPY-2) sahip lezyonların komşu organlara yayılımı daha fazla idi. Ancak EPY grupları arasında, ADC ve T2SI ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Lezyon lokasyonu, tümör davranışını öngörmede önemlidir. Çalışmamızdaki PZTZ yerleşimli PCa hastalarının yarısından fazlasında metastatik hastalık varken, tüm metastazlı PCA'ların %85'i PZTZ yerleşimli idi. Literatürde de PZ lezyonlarının DKİ değerleri ile agresivite arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar vardır 33. Periferik zon PCa lezyonlarında KDPH'ya göre daha kısa AZ ve daha yüksek Cmax değerleri saptanmış ve literatür ile uyumlu bulunmuştur. Metastaz, tümör agresivitesini göstermektedir. Pelvik kemik metastazlı PCa'da, prostata sınırlı PCa grubunu göre AZ'da azalma, Cmax değerlerinde artış ve Tip3 eğri baskınlığı saptandı. Benzer şekilde LN metastazlı olanlarda, prostata sınırlı PCa grubuna göre AZ'da azalma ve Tip3 eğri baskınlığı saptandı. Bu bulgular

ile, AZ azalması ve Cmax artışının metastatik hastalığı öngörmede kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Ancak bunun için eşik değerlerin oluşturulmasına yönelik çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bir çok kısıtlılığı vardır. 1-Çalışma seçilmiş hasta grubunda ve retrospektif olarak gerçekleştirilmesi nedeniyle değerlendirmede yanlılık olabilir. 2- mpMRG değerlendirme tek radyolog tarafından ve tek seferde yapıldığı için, gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum gibi, sonuçların tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği test edilememiştir. 3-Biyopsiler MRG'yi değerlendiren radyolog tarafından yapılmadığından, alınan biopsi materyalinin MRG'de karşılık gelen lezyonu gösterdiğinin doğruluğu garanti edilemez. 4-Çalışmamızda histopatolojik tanıların çoğunluğunu TRUS eşliğinde alınan 12 kadran biyopsilerden oluşturmuştur. Bu ise tam bir patolojik değerlendirmeyi sınırlandırabilir. 5- Biopsi sonrası belirgin hemoraji içeren hastalar çalışma dışı bırakılmış olsa da, bazı hastalarda minimal hemoraji alanları, kısmen de olsa çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilir. 6-MRG bulguları, biyopsi tarafımızca yapılmadığından, histopatolojik Gleason skorları ile korele edilememiştir. Bu nedenle tümör agresivitesini değerlendirmek sınırlı kalmıştır. 7-Çalışmamız tek merkezde, tek cihaz modelinin parametreleriyle yapılmıştır. Bu nedenle bulgularımızın farklı merkez, cihaz-model ve parametrelerle yapılacak çalışmaları desteklenmesi gerekmektedir.

Özet olarak, PZ kanserlerinin DAG ve ADC'nin görsel olarak değerlendirilmesine ek olarak, ADC kantitatif değerleri, PCa'yı KDPH'dan ayırmada yardımcı olabilir. Transizyonel zon lezyon değerlendirmesinde T2SI kantitatif değerleri, malign lezyon öngörüsünde kullanılabilir. Dinamik kontrast inceleme ile birlikte T2SI değerleri tanısal doğruluğu artırabilir. Tek başına DKİ parametrelerinden özellikle Tip3 eğri ve AZ, PZ yerleşimli PCa lezyonlarında ayırıcı tanıya önemli katkı sağlamaktadır. AZ azalması ve Cmax artışı, metastatik hastalığı öngörmede kullanılabilir. Bu nedenle T2SI ve DKİ parametrelerinin de raporlamada yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, mpMRG, PIRADSV2.1 kriterleri yanında, henüz skorlama kriterlerine dahil edilmeyen, semikantitatif ölçümlerle birlikte benign-malign lezyon ayırımı, lokal invazyon ve kanser agresivitesinin değerlendirilmesinde etkin görünmektedir. Ancak daha geniş hasta gruplarında, farklı cihaz ve protokolde çok merkezli çalışmalarla bu bulgular desteklenmeli ve standardize edilmelidir. Bu sayede mpMRG, PCa tanı ve lokal evrelemesinde daha güvenli, doğru ve yaygın şekilde kullanılabilecektir.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–49.
2. Johnson LM, Turkbey B, Figg WD, Choyke PL. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:346–53.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30.
4. Hubanks JM, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Thompson RH, Rangel LJ, et al. The presence of extracapsular extension is associated with an increased risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy for patients with seminal vesicle invasion and negative lymph nodes. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.*, vol. 32, Elsevier; 2014, p. 26-e1.
5. Ozcan S, Akin Y, Kose O, Coskun M, Uluc ME, Gorgel SN, et al. The efficacy of multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Exp Biomed Res* 2020;3:167–75.
6. Mustafa S, Isil B, Canan A. Multiparametric MR in Prostate Cancer: General Practical Application Advices. *UROONKOLOJİ Bul UROONCOLOGY* 2015;14:136–43.
7. Rosenkrantz AB, Taneja SS. Radiologist, be aware: ten pitfalls that confound the interpretation of multiparametric prostate MRI. *Am J Roentgenol* 2014;202:109–20.
8. Coşkun M, Türkbeş B. PIRADS v2: Tuzaklar 2017.
9. Eri LM, Thomassen H, Brennhovd B, Håheim LL. Accuracy and repeatability of prostate volume measurements by transrectal ultrasound. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:273–8.
10. Verma S, Turkbey B, Muradyan N, Rajesh A, Cornud F, Haider MA, et al. Overview of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer diagnosis and management. *Am J Roentgenol* 2012;198:1277–88.
11. Requena-López AA, Mata-Samperio BK, Cuadra-Reyes LA, Casillas-Vargas R. Wilkie's syndrome as a cause of bowel obstruction in adults: A case report. *Cir Cir* 2020;88:185–8.
12. Uysal A, Özmen M. Prostat Kanseri Tanı ve Yönetiminde Dinamik Kontrastlı MRG 2017.
13. Al-Khalil S, Boothe D, Durdin T, Sunkara S, Watkins P, Yang S, et al. Interactions between benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer in large prostates: a retrospective data review. *Int Urol Nephrol* 2016;48:91–7.
14. Chen ME, Troncoso P, Johnston D, Tang K, Babaian RJ. Prostate cancer detection: relationship to prostate size. *Urology* 1999;53:764–8.
15. de Gorski A, Roupêt M, Peyronnet B, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion targeted biopsies to diagnose clinically significant prostate cancer in enlarged compared to smaller prostates. *J Urol* 2015;194:669–73.
16. Lee CH, Akin-Olugbade O, Kirschenbaum A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. *Endocrinol Metab Clin* 2011;40:565–75.
17. Kantarcı M, Tonkaz G. Prostat Kanserinin Değerlendirilmesinde 3 T Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme 2017.
18. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol* 2016;69:16–40.
19. Henderson DR, de Souza NM, Thomas K, Riches SF, Morgan VA, Sohaib SA, et al. Nine-year follow-up for a study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a prospective prostate cancer active surveillance cohort. *Eur Urol* 2016;69:1028–33.
20. Jordan EJ, Fiske C, Zagoria R, Westphalen AC. PI-RADS v2 and ADC values: is there room for improvement? *Abdom Radiol* 2018;43:3109–16.
21. Fütterer JJ, Barentsz JO, Heijmink SW. Value of 3-T magnetic resonance imaging in local staging of prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19:285–9.

22. Baur ADJ, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, et al. Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate. *Invest Radiol* 2014;49:411–20.
23. Liu W, Turkbey B, Sénégas J, Remmele S, Xu S, Kruecker J, et al. Accelerated T2 mapping for characterization of prostate cancer. *Magn Reson Med* 2011;65:1400–6.
24. Gibbs P, Liney GP, Pickles MD, Zellhof B, Rodrigues G, Turnbull LW. Correlation of ADC and T2 measurements with cell density in prostate cancer at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2009;44:572–6.
25. Hötker AM, Dappa E, Mazaheri Y, Ehdaie B, Zheng J, Capanu M, et al. The influence of background signal intensity changes on cancer detection in prostate MRI. *Am J Roentgenol* 2019;212:823–9.
26. Wang L, Mazaheri Y, Zhang J, Ishill NM, Kuroiwa K, Hricak H. Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer: correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. *Radiology* 2008;246:168–76.
27. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol* 2019;76:340–51.
28. Padhani AR, Weinreb J, Rosenkrantz AB, Villeirs G, Turkbey B, Barentsz J. Prostate imaging-reporting and data system steering committee: PI-RADS v2 status update and future directions. *Eur Urol* 2019;75:385–96.
29. Kim SH, Choi MS, Kim MJ, Kim YH, Cho SH. Role of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging in characterization and grading of prostate cancer. *Eur J Radiol* 2017;94:154–9.
30. Dewhirst MW, Tso CY, Oliver R, Gustafson CS, Secomb TW, Gross JF. Morphologic and hemodynamic comparison of tumor and healing normal tissue microvasculature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:91–9.
31. Ren J, Huan Y, Wang H, Chang Y-J, Zhao H-T, Ge Y-L, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: correlation with angiogenesis. *Clin Radiol* 2008;63:153–9.
32. Hansford BG, Peng Y, Jiang Y, Vannier MW, Antic T, Thomas S, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging curve-type analysis: is it helpful in the differentiation of prostate cancer from healthy peripheral zone? *Radiology* 2015;275:448–57.
33. Cristel G, Esposito A, Briganti A, Damascelli A, Brembilla G, Freschi M, et al. MpMRI of the prostate: is there a role for semi-quantitative analysis of DCE-MRI and late gadolinium enhancement in the characterisation of prostate cancer? *Clin Radiol* 2019;74:259–67.
34. Pesapane F, Standaert C, De Visschere P, Villeirs G. T-staging of prostate cancer: identification of useful signs to standardize detection of posterolateral extraprostatic extension on prostate MRI. *Clin Imaging* 2020;59:1–7.
35. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:233–45.
36. Salerno J, Finelli A, Morash C, Morgan SC, Power N, Schieda N, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for pre-treatment local staging of prostate cancer: A Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J* 2016;10:E332.
37. Soylu FN, Eggner S, Oto A. Local staging of prostate cancer with MRI. *Diagnostic Interv Radiol* 2012;18:365.





## FREQUENCY AND DISTRIBUTION OF MEFV GENE MUTATION IN FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER PATIENTS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA MEFV GEN MUTASYONUNUN SIKLIĞI VE DAĞILIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şebnem ÖZEMRİ SAĞ<sup>1</sup>, Adem ALEMDAR<sup>3</sup>, Lamiya ALİYEVA<sup>1</sup>, Niyazi KAYA<sup>1</sup>, Şehime Gülsün TEMEL<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, Bursa, Turkey.

<sup>2</sup>Bursa Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Bursa, Turkey

<sup>3</sup>Bursa Uludağ University, Institute of Health Sciences, Department of Translational Medicine, Bursa, Turkey.

**Cite this article as:** Özemri Sağ Ş, Alemdar A, Aliyeva L, Kaya N, Temel ŞG. Frequency and Distribution of MEFV Gene Mutation in Familial Mediterranean Fever Patients: A Single Center Experience. Med J SDU 2021; 28(1): 85-91.

### Öz

#### Amaç

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) olası tanısı olan hastalarda MEFV gen mutasyon varyantlarının sıklığı ve dağılımını değerlendirmeyi amaçladık.

#### Gereç ve Yöntem

Eylül 2018 ve Eylül 2019 arasında FMF hedef mutasyon analizi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Yirmi altı farklı MEFV gen mutasyon varyantı incelendi. Çalışma katılımcılarının demografik ve klinik verileri hasta listelerinden ve hastane elektronik veri tabanı sisteminden toplanmıştır.

#### Bulgular

Refere edilen 910 hastanın 350'sinde (%38.5) FMF mutasyonu pozitif bulundu. Toplamda, MEFV geninde 41 farklı genotip ve 26 farklı mutasyon tespit ettik. En yaygın mutasyon ve genotip sırasıyla M694V ve heterozigot M694V idi. İki yüz yetmiş altı hastada (%78.9) tek bir mutasyon vardı. Yetmiş dört hastada bileşik heterozigot mutasyon vardı (%21.1). En yaygın bileşik heterozigot mutasyon P369S/R408Q

(%23.3) idi. Beş kurucu mutasyon, tespit edilen tüm mutasyonların yüzde yetmiş beşini oluşturdu. Genel olarak diğer çalışmalarda incelenmeyen nadir mutasyonlar 15 hastada (%4.2) iki farklı bileşik heterozigot genotip formunda mevcuttu. Bu nadir mutasyonların toplam alel sıklığı %5 idi.

#### Sonuç

Bu çalışmada, MEFV mutasyonlarının genişletilmiş bir panelini inceledik ve literatürde Türk hastalarda yapılan önceki çalışmaların çoğundan daha kompleks genotipler tespit ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Ailesel Akdeniz Ateşi; MEFV; Mutasyon; M694V

#### Abstract

#### Objective

We aimed to evaluate frequency and distribution MEFV gene mutation variants in patients with presumptive diagnosis of Familial Mediterranean Fever (FMF).

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** ozemri@uludag.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 22.05.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.06.2020

**ORCID IDs of the authors:** Ş.Ö.S. 0000-0002-3948-8889; A.A. 0000-0003-3070-9224;

L.A. 0000-0001-9436-9279; N.K. 0000-0002-5122-3824; Ş.G.T. 0000-0002-9802-0880

## Material and Methods

Patients who had undergone FMF targeted mutation analysis between September 2018 and September 2019 were retrospectively analyzed. Twenty-six distinct MEFV gene mutation variants were studied. Demographic and clinical data of study participants were collected from patient charts and hospital electronic database system.

## Results

Out of 910 referred patients, 350 (38.5%) were found to have a positive FMF mutation. In total, we detected 41 different genotypes and 26 different mutations in the MEFV gene. The most common mutation and genotype were M694V and heterozygous M694V, respectively. Two hundred and seventy-six patients (78.9%) had a single mutation. Seventy-four patients had compound heterozygous mutation (21.1%). The

most common compound heterozygous mutations were P369S/R408Q (23.3%). Five founder mutations constituted the seventy-five percent of the all mutations detected. Rare mutations that generally not examined in other studies were present in 15 patients (%4.2) in the form of two different compound heterozygous genotype. The total allele frequency of these rare mutations was 5%.

## Conclusion

In this study, we examined an extended panel of MEFV mutations and detected more complex genotypes than most of the previous studies conducted in Turkish patients in the literature.

**Keywords:** Familial Mediterranean Fever; MEFV; Mutation; M694V

## Introduction

Familial Mediterranean Fever (FMF) is the most common form of the autoinflammatory disorders. The disease is characterized by recurrent self-limited attacks of fever and serositis (1). Turkey has the highest prevalence of the disease reportedly (2). The general prevalence is around 0.1% but as high as 1% in some parts of the Anatolia (3). FMF is also common among other ethnic groups, including Arabs, Jews, and Armenians, among others.

FMF is inherited as autosomal recessive and caused by a mutation in the Mediterranean fever gene (MEFV) which is located on the chromosome 16 and codes pyrin protein. Pyrin takes part in the innate immune system, and the mutated form of the protein leads to an exaggerated inflammatory reaction via increased production of interleukin-1 (4). The diagnosis of FMF is based on the demonstration of two mutations within the MEFV gene in patients with suggestive clinical symptoms. However, the MEFV gene mutations cannot be detected in 10-20% of the patients who have a typical FMF clinical picture and/or response to colchicine. It has been suggested that this might be due to the mutations in upstream or downstream to MEFV associated inflammatory pathways (5).

More than 300 MEFV gene mutations have been reported to date. However, the five founder mutations, M694V, V726A, M680I, M694I, and E148Q, are responsible for approximately 80% of the total FMF cases (6). The most commonly reported genotype is homozygous M694V. Several single-center and multicenter studies have reported relative frequencies of

FMF gene mutations in Turkey until now (7-12). However, almost all of the studies that examined mutation frequency and type have used up to 12 different mutation types.

We think that knowledge about the relative frequencies of less commonly seen MEFV mutation types would facilitate genetic diagnosis efforts and reduce the percentage of patients who have clinically suggestive FMF but a negative genetic analysis. Thus, we aimed to evaluate FMF patients who were referred to our genetic center with a presumptive clinical diagnosis of FMF using genetic analysis that involved 26 MEFV gene mutation variants.

## Materials and Methods

### Design and Setting

This was a retrospective analysis of patients with a pre-diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF) who were referred from various outpatient clinics including pediatrics, and rheumatology, among others. The study included patients who had undergone FMF targeted mutation analysis between September 2018 and September 2019 at the Medical Genetics Department of Uludag University Faculty of Medicine, Bursa. The study protocol was approved by the Uludag University Clinical Studies Ethical Committee (No:2020-5/14).

### Data Collection

Demographic and clinical data of study participants were collected from patient charts and hospital electronic database system, including patient sex and age,

family history of FMF, history of appendectomy operation, presence of abdominal pain, recurrent fever, joint pain and swelling, and systemic AA amyloidosis.

### Genetic Analysis of FMF

Peripheral venous blood samples were used for mutation analysis. The DNAs were isolated from the peripheral blood. Each area involving particular mutations (E148Q, P369S, F479L, M680I G>C/G>A, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H, E84K, G304R, E148V, E167D, T267I, L110P, P283L, E230K/Q, G632S, R42W, R653H, R408Q, I591T, and R354W) in exons 1, 2, 3, 5, 9 and 10 of the MEFV gene was amplified via reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) using special primaries with an internal control (SNP Biotechnology, FMF-26 Multiplex Real Time PCR Kit, Ankara, Türkiye). Mutation analysis of determined amplification was performed simultaneously with RT-PCR. Allele frequencies, mutation types and rates were also analyzed.

### Statistical Analysis

Statistical analysis of the study data was performed with Statistical Package for Social Sciences-SPSS 23 (ABD, Chicago, Illinois, USA). Categorical variables were expressed as number and percentage. Continuous numerical variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation. Bar chart depicting respective frequencies of genotypes was constructed with Microsoft Excel 2019.

## Results

### Clinical and Demographic Characteristics

A total of 910 patients (476 (52.3%) females) who were referred to our center with a presumptive diagnosis of FMF were included in the study. The mean age of the entire group was  $15.8 \pm 13.4$  years. Of these, 350 patients (38.5%) were found to have a positive FMF mutation. In the whole group, the most common

symptom was recurrent abdominal pain in both sexes. On the other hand, the second most common symptoms were joint pain and recurrent fever in males and females, respectively. Twenty patients (2.2%) had biopsy-proven AA amyloidosis (Table 1).

Among 350 patients who had FMF mutation, 182 patients (48%) were female. The mean age of the patients was  $16.9 \pm 13.8$  years. The most common symptom was recurrent abdominal pain in females, whereas recurrent fever in males. The second most frequent symptoms were recurrent abdominal pain and joint pain in males and females, respectively. In total, 5.4% of the cohort had biopsy-proven AA amyloidosis (Table 2).

### FMF Mutation Analysis

In total, we detected 41 different genotypes and 26 different mutations in the MEFV gene. Out of 350 mutation-positive patients, 276 patients (78.9%) had a single mutation. The most prevalent mutation in the genotype analysis was heterozygous M694V ( $n=97$ , 27.7%). The second and third most commonly encountered mutations were heterozygous E148Q (16.2%) and homozygous M694V (8.8%), respectively. Overall, 12 different FMF mutations were detected as a single mutation in genotype analysis of mutation-positive patients. Mutations G632S and T267I were the least common of all, seen in only 1 patient for each. Most of the single mutations were heterozygous (83%). Most of the patients who had heterozygous mutation had M694V mutation.

Seventy-four patients had compound heterozygous mutation (21.1%). In total, we found 24 distinct sequence variations of compound heterozygous mutations. The most common compound heterozygous mutation was P369S/R408Q (23.3%). The distribution of studied mutations is shown in Table 3.

Table 1

Clinicodemographic features of the entire study population

Signs and/or symptoms	Female n (%)	Male n (%)	Total n (%)
Recurrent abdominal pain	201 (42.2%)	164 (37.8%)	365 (40.1%)
Recurrent fever	150 (31.5%)	168 (38.7%)	318 (34.9%)
Joint pain	196 (41.2%)	146 (33.6%)	342 (37.6%)
Joint swelling	59 (12.4%)	42 (9.7%)	101 (11.1%)
History of appendectomy	20 (4.2%)	27 (6.2%)	47 (5.2%)
Amyloidosis	12 (2.5%)	8 (1.8%)	20 (2.2%)
Total	476 (100%)	434 (100%)	910

**Table 2** Clinicodemographic features of genetically confirmed FMF patients

Signs and/or symptoms	Female n (%)	Male n (%)	Total n (%)
Recurrent abdominal pain	71 (39%)	62 (36.9%)	133 (38%)
Recurrent fever	54 (29.7%)	66 (39.3%)	120 (34.3%)
Joint pain	67 (36.8%)	52 (31%)	119 (34%)
Joint swelling	17 (9.3%)	13 (7.7%)	30 (8.6%)
History of appendectomy	12 (6.6%)	22 (13.1%)	34 (9.7%)
Amyloidosis	11 (6%)	8 (4.8%)	19 (5.4%)
Total	182 (100%)	168 (100%)	350

**Table 4** Allele Frequency of founder mutations

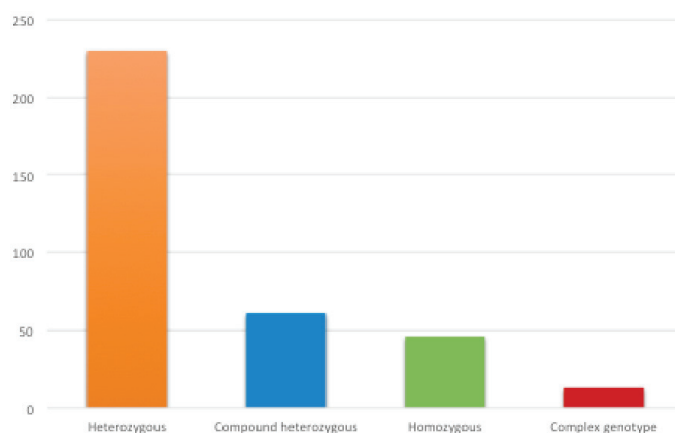
Mutation	Number of alleles	Frequency (%)
M694V	185	38.1%
E148Q	99	20.4%
V726A	43	8.9%
M680I	33	6.8%
M694I	6	1.2%

Overall, we studied five founder mutations in our patients. The most common of these was M694V (38.1%), E148Q (20.4%), and V726A (8.9%). Five founder mutations constituted the seventy-five percent of the all mutations detected (Table 4)

We studied rate and allele frequencies of rare mutations that generally have not been examined in the literature, including E167D, E230K, G632S, I591T, L110P, R408Q, R635H, R671H, T267I. The most

common of these mutations was R408Q, which was present in 15 patients (4.2%) in two different compound heterozygous genotypes. The total allele frequency of these rare mutations was 5%.

The complex genotype rate among 350 patients with at least one MEFV mutations was 3.7%. The most common complex genotype variant was E148Q/P369S/ R408Q triplet. We also detected a quartet complex genotype in two patients (Figure 1).



**Figure 1**  
Bar-chart demonstrating frequency of observed genotypes

**Table 3** Distribution of simple and compound FMF mutations

Genotype	Mutation type	Patient number n (%)
M694V	Heterozygous (n=97) Homozygous (n=31)	128 (46.4%)
E148Q	Heterozygous (n=57) Homozygous (n=6)	63 (22.8%)
V726A	Heterozygous (n=23) Homozygous (n=6)	29 (10.5%)
M680I	Heterozygous (n=18) Homozygous (n=2)	20 (7.3%)
R761H	Heterozygous (n=10) Homozygous (n=1)	11 (4.0%)
A744S	Heterozygous	8 (2.9%)
K695R	Heterozygous	7 (2.5%)
M694I	Heterozygous	4 (1.5%)
P369S	Heterozygous	2 (0.7%)
I591T	Heterozygous	2 (0.7%)
G632S	Heterozygous	1 (0.4%)
T267I	Heterozygous	1 (0.4%)
<b>Total simple mutation</b>		<b>276</b>
P369S/ R408Q	Heterozygous	14 (23%)
M694V/ E148Q	Heterozygous	10 (16.4%)
M694V/ M680I	Heterozygous	6 (9.8%)
V726A/ M694V	Heterozygous	6 (9.8%)
V726A/ M680I	Heterozygous	4 (6.6%)
M694V/ R761H	Heterozygous	3 (4.9%)
M694V/ E148Q	Heterozygous	2 (3.3%)
E148Q/ M680I	Heterozygous	2 (3.3%)
E148Q/ L110P	Heterozygous	2 (3.3%)
P369S/ R635H	Heterozygous	1 (1.6%)
P369S/ I591T	Heterozygous	1 (1.6%)
P369S/ A744S	Heterozygous	1 (1.6%)
M694V/ E230K	Heterozygous	1 (1.6%)
V726A/ R671H	Heterozygous	1 (1.6%)
P369S/ V726A	Heterozygous	1 (1.6%)
M680I/ I591T	Heterozygous	1 (1.6%)
G632S/ R635H	Heterozygous	1 (1.6%)
E148Q/ V726A	Heterozygous	1 (1.6%)
E148Q/ R408Q	Heterozygous	1 (1.6%)
E148Q/ P369S	Heterozygous	1 (1.6%)
E148Q/ K695R	Heterozygous	1 (1.6%)
<b>Total compound heterozygotes</b>		<b>61</b>
E148Q/ P369S/ R408Q	Heterozygous	10 (76.9%)
M694V/ E148Q/ P369S/ R408Q	Heterozygous	2 (15.4%)
V726A/ E167D/ F479L	Heterozygous	1 (7.7%)
<b>Complex mutations</b>		<b>13</b>
<b>Total</b>		<b>350</b>

## Discussion

The salient findings of this current study were as follows; (i) The most common mutation and genotype were M694V and heterozygous M694V, respectively. (ii) Seventy-four patients (21.1%) had compound heterozygous mutation. The most common compound heterozygous mutation was P369S/R408Q (23.3%). (iii) Five founder mutations constituted the seventy-five percent of all mutations detected. (iv) Rare mutations that generally not examined in other studies was present in 15 patients (%4.2) in the form of two different compound heterozygous genotype. The total allele frequency of these rare mutations was 5%.

To the best of our knowledge, this present study is among the few studies that examined rare mutations of FMF. We, in total, investigated the rate and allele frequencies of 26 different MEFV mutations. Twelve of these mutations have rarely been studied in the literature in Turkish patients. Overall, 15 patients (4.2%) have these rare mutations, and the total allele frequency was 5%. If we could not have studied these rare mutations, 15 patients would have been deemed to have one heterozygous mutation erroneously. Thus, the inclusion of these rare mutations in the routine genetic panels of FMF mutations might impact the diagnosis and prospective treatment of several patients.

It is well-known that up to 10-20% of patients who were deemed to have FMF based on the clinical findings do not have any detectable MEFV mutation. For instance, Coskun et al. (9) reported that there was no mutations in 54.3% of their study cohort. The authors only studied 12 different mutations in their patients. The negative MEFV mutation rate was also reported with other studies ranging between 9% and 61% (12-15). In our study, we found that 61.5% of the referred patients did not have the MEFV gene mutation. Although we performed a much larger MEFV gene variant mutation analysis, almost two-thirds of our patients were mutation free. Several explanations account for this; first, the referred patients might actually not have FMF. Second, some of these patients might have much rarer mutations that we did not study or not currently defined mutations, considering the number of described mutations is now over 300. However, it is clear, when we include more mutations in our standard MEFV variant panels, these negative MEFV mutation ratios inevitably would reduce to some extent.

Several studies in recent years have evaluated the frequency of the MEFV gene mutations in various parts of Turkey (7, 8, 10, 13, 14, 16). In addition, a

number of multicenter studies also evaluated the same variables in larger cohorts of FMF patients (12, 17). However, in almost all of these previous studies, 12 MEFV mutations at best were studied. Gumus et al. studied the MEFV gene with a 24 mutation panel in Turkish and Syrian refugee patients (18). In the majority of the studies, the most commonly detected mutation was M694V mutation. However, some studies reported R202Q (7), V726A (10), and R202Q (11) as the most frequent MEFV mutation in their respective cohorts. The M694V mutation was also the most common mutation in our study.

According to the ethnic buildup of the examined area, the genotype of MEFV mutations also shows variation. Yasar Bilge and colleagues (12), in their multicenter study, reported homozygous M694V genotype as the most common, whereas Yildirim et al. found that heterozygous M69V was the most commonly encountered genotype (8). We found that heterozygous MEFV was the most commonly seen genotype.

Complex MEFV genotype means the presence of more than 2 different mutations in the MEFV gene simultaneously. Most of these genotypes involve 3 mutations, while very rarely four mutations can be seen. Complex genotype rates were reported less than 1.5% of all detected genotypes in several Turkish studies (8, 15, 19, 20). Predictably, these studies used more narrow genetic panels consisting of fewer mutations. One study from southeastern Turkey reported the frequency of complex genotype as being 5.1%. The authors used a larger panel that contained more mutations similar to the one that we used in our study (18). Our results showed that 3.7% of the patients had a complex genotype. So, it is plausible to speculate that the more different number of MEFV mutations you use, the more complex genotypes you detect.

Some limitations of this present study should be mentioned. First, since the retrospective nature of the study and patients were referred from various clinics, we did not know how many of the patients fulfilled the FMF diagnostic criteria. Second, we conducted a retrospective single-center study whose results are difficult to generalize to other regions of Turkey. Lastly, we did not evaluate phenotype-genotype association since we did not make sure the referral notes about the patients were complete and comprehensive.

Despite these limitations, we conducted a relatively large single-center study. More importantly, we examined more MEFV mutations more than most of the previous older studies in the literature. Notably,

we detected a greater number of complex genotypes than most previous studies had done.

## Conclusion

In conclusion, the most common mutation and genotype were M694V and heterozygous M694V, respectively. Five founder mutations constituted the seventy-five percent of all mutations detected. Rare mutations that generally not examined in other studies was present in 15 patients (%4.2) in the form of two different compound heterozygous genotype. The total allele frequency of these rare mutations was 5%. The complex genotype rate was more than most previous studies reported.

## References

- Alghamdi M. Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017;36(8):1707-13.
- Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, Yalcinkaya F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):1-11.
- Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuces S, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int*. 2009;29(11):1307-9.
- Ozen S, Batu ED. The myths we believed in familial Mediterranean fever: what have we learned in the past years? *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):363-9.
- Ben-Zvi I, Herskovizh C, Kukuy O, Kassel Y, Grossman C, Livneh A. Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:34.
- Sari I, Birlik M, Kasifoglu T. Familial Mediterranean fever: An updated review. *Eur J Rheumatol*. 2014;1(1):21-33.
- Celep G, Durmaz ZH, Erdogan Y, Akpinar S, Kaya SA, Gucan R. The Spectrum of MEFV Gene Mutations and Genotypes in the Middle Northern Region of Turkey. *Eurasian J Med*. 2019;51(3):252-6.
- Yildirim ME, Kurtulgan HK, Ozdemir O, Kilicgun H, Aydemir DS, Baser B, et al. Prevalence of MEFV gene mutations in a large cohort of patients with suspected familial Mediterranean fever in Central Anatolia. *Ann Saudi Med*. 2019;39(6):382-7.
- Coskun S, Kurtgoz S, Keskin E, Sonmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet*. 2015;94(4):629-35.
- Korkmaz DT, Atak PG, Celik C. Frequencies of the Common MEFV Gene Mutations in Adiyaman, Southeast Anatolia, Turkey. *Balkan J Med Genet*. 2014;17(2):67-71.
- Gunesacar R, Celik MM, Arica V, Elmacioglu S, Ozturk OH. Frequency of MEFV gene mutations in Hatay province, Mediterranean region of Turkey and report of a novel missense mutation (I247V). *Gene*. 2014;546(2):195-9.
- Yasar Bilge S, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, Kilic L, et al. The distribution of MEFV mutations in Turkish FMF patients: multicenter study representing results of Anatolia. *Turk J Med Sci*. 2019;49(2):472-7.
- Akin H, Onay H, Turker E, Cogulu O, Ozkinay F. MEFV mutations in patients with Familial Mediterranean Fever from the Aegean region of Turkey. *Mol Biol Rep*. 2010;37(1):93-8.
- Dundar M, Emirogullari EF, Kiraz A, Taheri S, Baskol M. Common Familial Mediterranean Fever gene mutations in a Turkish cohort. *Mol Biol Rep*. 2011;38(8):5065-9.
- Oztuzcu S, Ulasli M, Ergun S, Igci YZ, Igci M, Bayraktar R, et al. Screening of common and novel familial mediterranean fever mutations in south-east part of Turkey. *Mol Biol Rep*. 2014;41(4):2601-7.
- Dogan HO, Koca Y, Erden G, Karaaslan Y, Bozat H. Evaluating MEFV mutation frequency in Turkish familial Mediterranean fever suspected patients and gender correlation: a retrospective study. *Mol Biol Rep*. 2012;39(5):6193-6.
- Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, Emmungil H, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):741-5.
- Gumus E. The Frequency of MEFV Gene Mutations and Genotypes in Sanliurfa Province, South-Eastern Region of Turkey, after the Syrian Civil War by Using Next Generation Sequencing and Report of a Novel Exon 4 Mutation (I423T). *J Clin Med*. 2018;7(5).
- Yilmaz G, Senes M, Kayalp D, Yucesel D. Is Turkish MEFV Mutations Spectrum Different Among Regions? *J Clin Lab Anal*. 2016;30(5):641-4.
- Cekin N, Akyurek ME, Pinarbasi E, Ozen F. MEFV mutations and their relation to major clinical symptoms of Familial Mediterranean Fever. *Gene*. 2017;626:9-13.





## BİRİNCİ BASAMAKTA OSTEOPOROZ RISK ÖLÇEĞİ KULLANIMI

### USE OF OSTEOPOROSIS RISK SCALE IN PRIMARY CARE

Serap ÖKSÜZ<sup>1</sup>, Kurtuluş ÖNGEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği

**Cite this article as:** Akyüz Öksüz S, Öngel K. Use of Osteoporosis Risk Scale in Primary Care. Med J SDU 2021; 28(1): 93-98.

#### Öz

##### Amaç

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığı olup; ciddi morbitide ve mortaliteye neden olan, erken tanı ve tedavi ile önlenilebilir bir hastalıktır. Bu çalışmada birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran 40 yaş üzeri kadın ve erkek bireylerin osteoporoz riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

##### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 15.02.2018-15.03.2018 tarihleri arasında İKÇÜ Karşıyaka 57 Nolu Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne başvuran 40 yaş üzeri kadın ve erkek toplam 154 hastaya önceden araştırmacı tarafından hazırlanmış sosyodemografik özelliklerini ve osteoporoz risk faktörlerini içeren 16 sorudan oluşan anketin uygulanması ile yapılmıştır.

##### Bulgular

Çalışmaya 154 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanların %31.1'i normal, %68.8'i osteopeni risk grubunda çıkmıştır. Çalışmada osteoporoz riski açısından kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, düşük vücut kütle indeksi, süt ve süt ürünlerinin az tüketimi, yüksek kahve tüketimi, güneş ışığına yetersiz maruziyet risk faktörü olarak karşılaştırılan gruplara göre istatistiksel anlamlı riskli gruplar olarak tespit edilmiştir ( $p<0.005$ ).

##### Sonuç

Birinci basamağa başvuran hastalarda osteoporoz risk faktörlerinin, bulgularda tespit edilmiş risk faktörlerinin

anamnezde sorgulanması önemlidir. Maliyet etkinlik açısından DEXA gibi pahalı tetkikler öncesi risk faktörlerine yönelik detaylı anamnezin alınması önerilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik, osteoporoz, risk

#### Abstract

##### Objective

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease. It is a disease that causes serious morbidity and mortality and can be prevented by early diagnosis and treatment. In this study, it was aimed to determine the risk of osteoporosis of women and men over the age of 40 who applied to primary health care services.

##### Materials and Methods

This study was carried out by applying a questionnaire consisting of 16 questions including sociodemographic characteristics and osteoporosis risk factors prepared by the researcher to 154 patients who are over 40 years old who applied to İKÇÜ Karşıyaka Education Family Health Center between 15.02.2018-15.03.2018.

##### Results

154 patients were included in the study. 31.1% of the participants in the study were in normal and 68.8% in osteopenia risk group. In terms of the risk of osteoporosis, female gender, low education level, low body mass index, low consumption of milk and milk products, high coffee consumption, and insufficient exposu-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr-serap10@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.12.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 13.01.2021

ORCID IDs of the authors: S.Ö. 0000-0002-6754-2109; K.Ö. 0000-0002-8846-2810

re to sunlight were identified as statistically significant risk groups in the study ( $p < 0.005$ ).

### Conclusion

It is important to question the risk factors of osteoporosis, the risk factors determined in the findings in the

anamnesis in the patients applying to the first step. In terms of cost effectiveness, it is recommended to take a detailed anamnesis for risk factors before expensive investigations such as DEXA.

**Keywords:** Bone, Osteopenia, Osteoporosis, Risk

### Giriş

Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığı olup, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması ile karakterize kemik kırılabilirliğinde artışla sonuçlanan progresif metabolik kemik hastalığıdır (1). Osteoporoz beklenen yaşam süresinin uzaması ve yaşlanan nüfusun artmasıyla, giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (2). Osteoporozun en önemli komplikasyonu kemik kırıkları olup; gerekli önlemlerle ve tedavilerle kırıklar oluşmadan da tanısı konabilen bir hastalıktır (3,4). Osteoporoz tanısı için detaylı bir öykü, fizik muayene, osteoporoz ve osteoporotik kırık riskini arttıran durumların belirlenmesi, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü, vertebral kırıkların tanısı için vertebra görüntülemesi ve uygun durumda skorlama sistemleri kullanılarak kırık riskinin belirlenmesi gibi oldukça geniş kapsamlı bir yaklaşım önerilir. Osteoporoz tanı ve taramasında önerilen, KMY'nin dual X-ray absorpsiyometri (DXA) yöntemi ile ölçülmesidir (5,6). Osteoporozun erken tanısı için yaş, cinsiyet, pozitif aile öyküsü, düşük vücut kütle indeksi, sigara içimi, alkol tüketimi, yetersiz fiziksel aktivite, düşük D vitamini düzeyi, düşük kalsiyum tüketimi, osteoporoz veya osteopeniye neden olacak ilaç kullanımı ve sekonder hastalıkların mevcudiyeti gibi risk faktörlerinin tespiti önemlidir (7,8).

Bu çalışmada birinci basamağa başvuran hastalarda erken tanı ve tedavi için osteoporoz riskinin belirlenmesi amacıyla, 40 yaş üzeri kadın ve erkek bireylere osteoporoz risk ölçeği anketi uygulanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışma; İKÇÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.10.2017 tarihli ve 215 sayılı karar numarası ve İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Daire Başkanlığı'nın izniyle, İKÇÜ Karşıyaka 57 Nolu Eğitim Aile Sağlığı Merkezi 17 no'lu birime başvuran 40 yaş üzeri kadın ve erkek bireylerin osteoporoz riskinin belirlenmesi amacıyla 15.09.2017-15.05.2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın evrenini, bu birimde çalışmanın gerçekleştirildiği tarihlerde kayıtlı 40 yaş üzeri 1623 kadın, 1183 erkek olmak üzere toplam 2806 kişi oluşturmaktaydı. Evren sayısı bilinen örneklem formülü ile hesaplanan örneklem sayısı min:92 bulundu; çalışmaya 154 kişi dahil edildi.

Herhangi bir sebeple İKÇÜ Karşıyaka 57 Nolu EASM 17 Nolu Birimi'ne başvurmuş, 40 yaş üzeri osteoporoz tanısı almamış, sözel iletişim kurabilen, bilişsel olarak anketlerdeki sorulara yanıtlayabilecek durumda olan hastalar dahil edildi. 40 yaşından küçük olan, osteoporoz tanısı almış, bilişsel olarak anketlerdeki sorulara yanıtlayabilecek durumda olmayan, sağrlık ve körlük özürü bulunan, dil bilmeyen kişiler çalışmanın dışlanma kriterlerini oluşturdu.

Hastalara sosyo-demografik özelliklerini de içeren 16 değerlendirme sorusundan oluşan osteoporoz risk ölçeği anketi uygulandı. Anket formu sağlık personeli tarafından yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur. Araştırmaya dahil edilen hastalara, çalışmanın nedeni ve amacı anlatılmış, sözlü ve yazılı olarak izinleri alınmıştır.

Çalışmaya alınan vakaların yaşı, cinsiyeti, öğrenim durumu, kilosu, VKI, doğum sayısı, ne sıklıkta ve ne miktarda süt, kahve, kola, peynir tükettiği, kemik erimesinden korunmak için herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı, güneş ışığından direkt temasla ne sıklıkta yararlandığı sorularının cevabı ankete işlenmiştir. Toplam anket puanı 0-48 arasında değişmektedir. Kullanılan ölçekte gruplandırma yapılmamış olsa da; kesme puanlarına göre 0-16 normal; 17-32 osteopeni, 33-48 osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu anket, özgün Birinci Basamak Osteoporoz Risk Ölçeği'nden (BBORS) alıntı yapılarak hazırlanmış olup, çalışma öncesinde geçerlilik güvenilirliği yapılmıştır.

Veriler, Statistical Package for the Social Sciences ver. 26.0 (SPSS) programında değerlendirilmiş; tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Kategorik yapıdaki değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare ve Somers-d testiyle incelenmiş;  $p < 0.05$  değeri anlamlı değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin sosyo-demografik özelliklerine göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Her ne kadar kullanılan ölçekte gruplandırma yapılmamış olsa da; kesme puanlarına göre 0-16 normal, 17-32 osteopeni, 33-48 osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edildiğinde; 48 kişi (%31.2) normal grupta, 106 kişi (%68.8) ise osteopeni risk grubunda olduğu görülmüştür (tablo.2).

Anket verilerinin yüzde dökümü yapıldıktan sonra soruların kendi aralarındaki istatistiksel anlamlılıkları araştırıldı. Çalışmada erkeklerin kadınlara göre daha az oranda kemik erimesine karşı ilaç kullandığı (p:0,036), güneş ışığından direkt temasta yararlanma oranının erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (p:0,012). Çalışmaya göre kadınların erkeklere göre daha yüksek puan aldığı tespit edilmiştir (p:0,003). Çalışmada VKI düştükçe bireylerin aldığı toplam puanın artış gösterdiği gözlenmiştir (p:0,007). Dağılıma göre süt tüketim sıklığı azaldıkça bireylerin aldığı toplam puan artış göstermiştir (p:0,037). Çalış-

**Tablo 1** Bireylerin sosyo-demografik bilgileri

Sosyo-Demografik Bilgiler	Sayı (n)	Yüzde (%)	Toplam
<b>Yaş grupları</b>			
60 yaş altı	95	61.7	154
60 yaş ve üzeri	59	38.3	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	69	44.8	154
Kadın	85	55.2	
<b>Eğitim Durumu</b>			
Üniversite mezunu	62	40.3	154
Lise mezunu	32	20.8	
İlkokul mezunu	58	37.7	
Okur-yazar değil	2	1.3	
<b>Kilo</b>			
85 kg üstü	37	24.0	154
76-85 kg	43	27.9	
75 kg altı	74	48.1	
<b>Vücut/kütle indexi</b>			
30 üstü	51	33.1	154
24-30 arası	61	39.6	
18-24 arası	41	26.6	
18 altı	1	0.6	
<b>Doğum sayısı (erkek için -0-işaretlendi)</b>			
0-2 doğum	127	82.5	154
3 ve üzeri doğum	27	17.5	

**Tablo 2** Bireylerin aldıkları toplam puanlara göre dağılım bilgileri

Toplam puan	Sayı (n)	Yüzde (%)
0-16 puan	48	(31.2)
17-32 puan	106	(68.8)
33-48 puan	0	
<b>Toplam</b>	154	

Tablo 3

Alınan Toplam puanın cinsiyet, VKI, doğum sayısı, süt tüketim sıklığı, süt tüketim miktarı, kahve ve yoğurt tüketim miktarına göre istatistiksel bilgileri

	Değişkenler	P değeri	D değeri
Toplam Puan	Cinsiyet	0.003	0.303
	VKI	0.007	0.255
	Doğum sayısı	0.001	0.286
	Süt tüketim sıklığı	0.037	0.403
	Süt tüketim miktarı	0.001	0.405
	Kahve tüketim miktarı	0.000	0.197
	Yoğurt tüketim miktarı	0,008	0,268

maya göre süt tüketim miktarı azaldıkça alınan toplam puanın artış gösterdiği de gözlenmiştir (p:0,001). Çalışmaya göre yoğurt tüketimi miktarı azaldıkça bireylerin aldığı puanda artış olduğu tespit edilmiştir (p:0,008). Kahve tüketim miktarı arttıkça alınan toplam puanın da arttığı saptanmıştır (p<0,05).

## Tartışma

Çalışmaya 154 kişi dahil edildi (%61.7'si 60 yaş altı, %38.3'ünü 60 yaş ve üstü). Çalışmaya katılanların %31.1'i normal, %68.8'i osteopeni risk grubunda çıkmıştır; osteopeni risk grubunun yüksek çıkması 60 yaş altı birey sayısının fazla olması ile ilişkilendirilmiştir.

Eğitim düzeyine bakıldığında çalışmaya katılanların büyük çoğunluğu üniversite mezunu (%40.3) olup ikinci sıklıkla ilkököl mezunu (%37.7) olduğu tespit edildi. Üniversite mezunlarının büyük çoğunluğunu erkekler oluştururken, ilkököl mezunlarının büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı. Türkiye İstatistik Kurumu 2017 verilerine göre İzmir'de eğitim durumu en yüksek nüfusun Karşıyaka'da olduğu; Karşıyaka'da 15 yaş ve üzeri nüfusta yüksekokul veya fakülte mezunu oranının yüzde 33,58 olduğu belirtilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin eğitim durumu dağılımı, Türkiye İstatistik Kurumu'nun verileri ile örtüşmektedir. Çalışmaya katılanlarda osteoporoz riskinin çıkmamış olması osteopeni riskinin yüksek çıkmış olması eğitim düzeyi yüksekliği ile de ilişkilendirilebilir.

Osteoporoz eğitim durumu ve farkındalık düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada osteoporoz farkındalık düzeyindeki artış ile eğitim düzeyi ile ilişkili bulunmuş, osteoporoz farkındalık düzeyinin düşük olması düşük eğitim düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (9).

Osteoporoz Bilgi Testi (OBT) ve Osteoporoz Sağlık İnanç Ölçeği (SiÖ) kullanılarak yapılan ve kadın ve erkeklerde osteoporoz farkındalık düzeyinin araştırıldığı bir başka çalışmada erkek grubun eğitim düzeyi yüksek olmasına rağmen, kadın katılımcıların osteoporozu ciddi bir hastalık olarak algıladığını düşündürmüştür (10).

Çalışmaya katılanların büyük çoğunluğu (%48.1) 75 kg ve altı iken diğer gruplar arasında baskınlık gözlenmedi. VKI 24-30 arasında olanlar en fazla grubu (%39.6), VKI 18 ve altı olanlar en az grubu (%0.6) oluşturmuştur. 2007 'de yapılan bir çalışmada düşük VKI ile düşük KMY arasında doğrudan ilişki tespit edilmiştir (11). Robitaille ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada VKI 18,5'in altında olanların %11'inde, VKI 30 ve üzerinde olanların %7,5'inde osteoporoz belirlenmiştir (12). Bir başka çalışmada anoreksiya nervroza tanısı almış hastalara HRT tedavisi verilip 2 yıl sonra KMY ölçümü yapılmış. HRT tedavisinin yeterince KMY artışı sağlamadığı ancak kilo artışı olan bireylerde KMY artışı olduğu tespit edilmiştir (13). Yapılan çalışmada da kilo ve VKI azaldıkça, osteoporoz açısından riskin arttığı tespit edilmiştir. Osteoporoz risk faktörlerinin KMY'ye etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastaların VKI düzeyleri ve eğitim durumlarına göre hem total lomber hem de femur boynu T skorlarında anlamlı değişim olduğu, zayıf olmanın ve okuma yazma bilmenin lomber ve femur boynu T skorlarının düşüklüğünde etkili bir faktör olduğu saptanmıştır (14).

Çalışmaya katılanların %27.3'ü hiç süt tüketmezken; hergün süt tüketenlerin %17.5 olduğu; süt tüketenlerin de en fazla günlük süt tüketiminin %68.8 ile bir bardak süt tüketimi olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya

katılanların tamamı hergün peynir tüketirken, günlük peynir tüketim miktarı açısından gruplar arasında belirgin fark görülmemiştir. Bireylerin %3.2'si hiç yoğurt tüketmezken %59.7'si günde 1 kase kadar yoğurt tükettiği tespit edilmiştir. Süt ve süt ürünlerinin yetersiz tüketiminde osteoporoz riskinde artış olduğu, özellikle infant ve çocukluk döneminde süt ve süt ürünlerinin tüketiminin kemik kütlelerinin olgunlaşmasında önemli faktörlerden olduğu bilinmektedir (15,16,17). Bu çalışmada da süt tüketim miktarı azaldıkça alınan toplam puanın arttığı yani osteoporoz ve osteopeni açısından risk oluşturduğu tespit edilmiştir.

Çalışmaya katılanların %44.2'sinin hergün kahve tükettiği, kahve tüketim miktarının en fazla %76.6 oranı ile günlük 1-2 fincan tüketim grubu olduğu tespit edilmiştir. Kafein kalsiyum emilimini azaltarak ve hiperkalsüriye yol açarak kemik sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. 2007 yılında İsviçre'de kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada kafein ve kafein içeren ürünlerin osteoporotik kırık oluşumu üzerine risk oluşturduğu; özellikle günlük 330 mg üzerinde kafein alımı (yaklaşık 4 kupa/600 ml/gün) osteoporotik kırık riskini artırdığı belirtilmiştir (18). Postmenopozal ve osteoporotik olduğu bilinen kadınlarda yapılan çalışmada kahve tüketiminin KMY'na ve mineralizasyonuna etkisinin olumsuz olduğu gözlenmiştir (19). TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu'nun 2018 yılı kılavuzunda günlük kafein tüketimi 200 mg/gün kafein, 600 ml/gün kahve düzeyinde olması önerilmektedir (20).

Çalışmaya katılanların güneşe maruziyet durumu incelendiğinde kadınların erkeklere oranla daha az güneşe maruz kaldığı tespit edilmiştir. D vitamini sağlıklı kemik dokusunun oluşmasında etkili bir hormon olup sentezi için güneşe maruziyet gereklidir (21,22). Güneşe maruziyetin azalması KMY azalması açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (23,24). 2012 yılında yapılan ve osteoporoz yaygınlığı ve bölgesel risk faktörlerinin değerlendirildiği KASTÜRKOS çalışmasında uzun yıllar güneş ışığından yeteri kadar yararlanmamanın düşük KMY için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (25). Yapılan çalışmada da güneşe maruziyet azaldıkça toplam puan ve osteoporoz riski artmaktadır. D vitamini %90-%95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir, bu nedenle yeterince güneş ışığından yararlanılmadığında kişilerde oluşan D vitamini eksikliği osteoporoz, düşme ve kırık riskinde artışa neden olur (26,27). Dolayısıyla çalışmanın sonuçları, güneş ışığından yararlanma, iklim-mevsim değişiklikleri, bölgesel yerleşimin, KMY düşüklüğü ve OP yaygınlığı ile ilişkili olduğunu bildiren literatürle uyumludur.

Kadın cinsiyet osteoporoz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (28,29). Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde kadınlar osteoporoz açısından erkeklerle göre daha riskli konumda oldukları tespit edilmiştir.

## Sonuç

İKÇÜ Karşıya 57 nolu EASM'ne başvuran hastaların %68.8'i osteopeni risk grubunda çıkmıştır. Eğitim düzeyi, vücut kütle indexi, kilo, güneşe maruziyet azaldıkça osteoporoz riski artmaktadır. Süt ve süt ürünlerinin tüketimi azaldıkça, kahve tüketimi arttıkça osteoporoz riski artmaktadır.

## Kaynaklar

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2014;25:2359-81.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ. 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int*, 1992 Nov;2(6):285-9.
3. Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüzkaya A, Balbaloğlu Ö. Osteoporozun Tanı Yöntemleri, Komplikasyonları ve Maliyetinin Değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi* 2013;3(1):53-7.
4. Eskiyurt N. Osteoporozdan Korunma; Genel Önlemler (Kalsiyum, D Vitamini ve Fiziksel Aktivite). *İstanbul Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(3):98-103.
5. Kanis JA. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008.
6. Morgan SL, Prater GL. Quality in Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scans. *Bone*. 2017 Nov;104:13-28.
7. Robitaille J, Yoon PW, Moore CA, Liu T, Irizarry-Delacruz M, Looker AC, et al. Prevalence, Family History, and Prevention of Reported Osteoporosis in U.S. women. *Am J Prev Med* 2008;35:47-54.
8. Legroux-Gerot I, Vignau J, Collier F, Cortet B. Factors Influencing Changes in Bone Mineral Density in Patients With Anorexia Nervosa-Related Osteoporosis: The Effect of Hormone Replacement Therapy. *Calcif Tissue Int*. 2008 Nov;83(5):315-23.
9. Umay E, Tamkan U, Gündoğdu İ, Umay S, Çakıcı A. The Effect of Osteoporosis Risk Factors on Bone Mineral Density. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2011;17(2):44-50.
10. Marangoni F, Pellegrino L, Verduci E, Ghiselli A, Bernabei R, Calvani R, et al. Cow's Milk Consumption and Health: A Health Professional's Guide. *J Am Coll Nutr*. 2018 Sep 24:1-12.
11. Merrilees MJ, Smart EJ, Gilchrist NL, Frampton C, Turner JG, Hooke E, March RL, et al. Effects of Dairy Food Supplements on Bone Mineral Density in Teenage Girls. *Eur J Nutr*. 2000 Dec;39(6):256-62.
12. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of Calcium Supplementation on Bone Density in Healthy Children: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ*. 2006 Oct 14;333(7572):775.
13. Hallstrom H, Wolk A, Glynn A, Michaelsson K. Coffee, Tea and Caffeine Consumption in Relation Toosteoporotic fracture Risk in a Cohort of Swedish Women. *OsteoporosInt*. 2006;17:1055-64.
14. de França NA, Camargo MB, Lazaretti-Castro M, Peters BS, Martini LA. Dietary Patterns and Bone Mineral Density in Brazilian Postmenopausal Women With Osteoporosis: a Cross-Sectional Study.

- tional Study. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Jan;70(1):85-90.
15. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2018.
  16. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and The Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-48.
  17. Holick MF. Ultraviolet B Radiation: The Vitamin D Connection. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:137-54.
  18. Swedish Council on Health Technology Assessment. Osteoporosis – Prevention, Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2003 Oct. SBU Yellow Report No. 165/1+2. SBU Systematic Review Summaries.
  19. Holick MF. Sunlight and Vitamin D for Bone Health and Prevention of Autoimmune Diseases, Cancers, and Cardiovascular Disease. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
  20. Aslan A, Karakoyun O, Güler E, Aydın S, Gök MV, Akkurt S. Evaluation of Bone Mineral Density, Osteoporosis Prevalence and Regional Risk Factors in Turkish Women Living in Kastamonu: KASTÜRKOS Study. *Eklem Hastalık Cerrahisi.* 2012;23(2):62-7.
  21. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2014;20:71-4.
  22. Tamer F, Gürer MA. Güneşten Koruyucular ve D Vitamini. *Dermatoz* 2016;2:1-11.
  23. Pınar G, Pınar T, Doğan N, Karahan A, Algier L, Abbasoğlu A, Kuşcu E. Kırk Beş Yaş ve Üstü Kadınlarda Osteoporoz Risk Faktörleri. *Dicle Tıp Derg* 2009;36(4):258-66.
  24. Nayak S, Roberts MS, Greenspan SL. Factors Associated With Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Older Adults. *Osteoporos Int.* 2009 Nov;20(11):1963-7.



## ABDOMİNAL AORT ANEVİZMALARINDA ENDOVASKÜLER STENT GREFT (EVAR) DENEYİMLERİMİZ-TEK MERKEZ VERİSİ

### OUR ENDOVASCULAR STENT GRAFT (EVAR) EXPERIENCES IN ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS-SINGLE CENTER EXPERIENCE

Hasan REYHANOĞLU<sup>1</sup>, Kaan ÖZCAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tınaztepe Üniversitesi, Tınaztepe Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İzmir

**Cite this article as:** Reyhanoğlu H, Özcan K. Our Endovascular Stent Graft (Evar) Experiences In Abdominal Aortic Aneurysms-Single Center Experience. Med J SDU 2021; 28(1): 99-104.

#### Öz

##### Amaç

Bu çalışmada abdominal aort anevrizması tanısı ile endovasküler aort anevrizması tamiri (EVAR) uyguladığınız 32 hastanın erken ve orta dönem sonuçları değerlendirildi.

##### Gereç ve Yöntem

Ocak 2011-Eylül 2019 tarihleri arasında endovasküler aort anevrizması onarım prosedürü uygulanan toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, perioperatif ve postoperatif sonuçları değerlendirildi.

##### Bulgular

Hastalarda ortalama yaş 71.4±8.4; 28 hasta erkek, 4 hasta kadın idi. 8 hastada (%25) postoperatif erken dönemde komplikasyon gelişti. İki hastada Tıp I endoleak, bir hastada greft trombozu meydana geldi. Bir hastada femoral arter trombozu nedeni ile femoral embolektomi yapıldı. İki hastada nedeni bilinmeyen ateş gelişti. Bir hasta erken dönemde solunum sıkıntısı nedeni ile entübe edildi ve iki gün yoğun bakımda izlendi. Bir hastada işlemden dört sonra gastrointestinal kanama görüldü. Bir hastada işlemden 49 ay sonra akut rüptür gelişti ve açık greft interpozisyonu yapıldı. Takip süresi boyunca mortalite gözlenmedi.

##### Sonuç

Abdominal aort anevrizmalarında endovasküler aort anevrizması tamiri açık cerrahiye kıyasla düşük risk profiline sahip olması nedeni ile tercih edilmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Bu hastalarda ameliyat sonrası komplikasyonları tespit etmek ve sekonder müdahale gereksinimini belirlemek için sıkı radyolojik takip önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Aort anevrizması; abdominal; endovasküler

##### Abstract

##### Objective

In this study, we evaluated the early and mid-term results of 32 patients who underwent endovascular aortic aneurysm repair (EVAR) with diagnosis of abdominal aortic aneurysm.

##### Materials and Methods

A total of 32 patients who underwent endovascular aortic aneurysm repair procedure between January 2011 and September 2019 were included in this study. Demographic characteristics, perioperative and postoperative outcomes of patients have been evaluated.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** hreyhanoglu@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 02.05.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.07.2020

**ORCID IDs of the authors:** H.R. 0000-0002-2872-3361; K.Ö. 0000-0002-4967-8045



## Results

The mean age of patients was  $71.4 \pm 8.4$ ; 28 of them were male and 4 were female. Eight patients (%25) developed complications in the early postoperative period. Type 1 endoleak occurred in two patients, and graft thrombosis occurred in one patient. Femoral embolectomy was performed in one patient due to femoral artery thrombosis. Two patients demonstrated a fever of unknown origin. One patient was intubated due to respiratory distress in the early postoperative period and was followed up in the intensive care unit for two days. Gastrointestinal bleeding occurred in one patient four days after the procedure. An acute rupture occurred 49 months after the procedure for one patient, and open graft interposition was perfor-

med. No mortality was observed during the follow-up period.

## Conclusion

Endovascular aortic aneurysm repair should be the preferred treatment modality for abdominal aortic aneurysms because it has lower surgical risk profile compared with open surgery. In these patients, strict radiological follow-up is crucial for detect postoperative complications and determining the requirement for a secondary intervention.

**Keywords:** Aortic aneurysm; abdominal; endovascular

## Giriş

Abdominal aort anevrizmaları (AAA) 65 yaş üstü popülasyonda %5-10 aralığında karşımıza çıkmaktadır (1-3). Sıklıkla asemptomatik seyreden bu hastalarda elektif çekilen batin ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) sonrası tesadüfen tanı konmakta; bazen de doğrudan rüptür ile karşımıza çıkmaktadır. Gerek açık cerrahinin getirdiği yüksek morbidite ve mortalite; gerek endovasküler girişimlerdeki hızlı ilerleme nedeni ile 1990'ların başından bu yana bu hasta grubunda endovasküler greft girişimleri hız kazanmıştır. Bu tarihe kadar standart açık cerrahinin uygulandığı bu hasta grubunda 1991 yılında Prodi ve ark.'nın yayınladığı çalışma ile birlikte endovasküler aort anevrizması tamiri (EVAR) açık cerrahi onarıma ciddi bir alternatif tedavi yöntemi olmuştur (4).

Bu çalışmada kliniğimizde abdominal aort anevrizmalarının tedavisinde EVAR uyguladığımız 32 olgunun erken ve orta dönem sonuçları incelendi.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2011-Eylül 2019 tarihleri arasında kliniğimize infrarenal abdominal aort anevrizması tanısı ile başvuran ve elektif EVAR uygulanan 32 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, anevrizma boyutları, işlem sonrası gelişen komplikasyonlar ve orta dönem verileri toplandı. Hastaların tanıları ve greft ölçüleri 64 kesitli bilgisayarlı tomografi anjiyografi sonuçlarına göre yapıldı. Bilgisayarlı tomografide anevrizmanın çapı, uzunluğu, lokalizasyonu, proksimal ve distal boyun çapları, açılanma özellikleri, iliyak ve femoral arterlerin yapısı değerlendirilerek kullanılacak greft boyutları tespit edildi (Tablo-2). Abdominal aort çapının 5.5 cm üzeri olması veya 5 cm üzeri olup

ek komorbid faktörlerin olması EVAR işlemi için girişim endikasyonu kabul edildi.

İşlemlerin tümü girişimsel anjiyografi laboratuvarında (GE Innova 2100) yapıldı. İşlem sırasında olası acil cerrahi girişim açısından ameliyathane salonu hazır tutuldu. İşlem 7 hastada genel anestezi, 25 hastada epidural anestezi altında yapıldı. Anestezi uygulaması sonrası bilateral femoral arter diseksiyonu yapılarak her iki ana femoral arter hazırlandı. Arteriyotomi yapılarak uygun ölçüdeki endovasküler greft transfemoral yolla yerleştirildi. İşlem sonrası kontrol anjiyografi çekilerek greft açıklığı ve anevrizmanın tamamen kapatıldığından emin olundu. Femoral arterdeki arteriyotomi primer kapatılarak hastalar işlem sonrası bir gün yoğun bakım izlemine alındı. Greft olarak 12 hastada Endurand (Medtronic, Mineapolis, MN, USA); 20 hastada Anaconda (Vascutech, Ltd., Inchinnan, Scotland, UK) EVAR grefti kullanıldı.

Erken dönem hastane izleminde hastaların renal fonksiyonları ve alt ekstremitte arteriyel dolaşımı takip edildi. Hastaların takibi birinci ay, 6. ay, 12. aylarda ve daha sonra yılda bir abdominal BT veya batin ultrasonografi ile yapıldı. Kontrollerde stent migrasyonu, endoleak ve stent lokalizasyonu kontrol edildi. Hastaların ortalama  $54.3 \pm 19.1$  ay takibi sonunda erken dönem sonuçları, yoğun bakım ve hastane kalım süreleri, işlem sonrası gelişen komplikasyonlar değerlendirildi.

## İstatistik

İstatistiksel analiz SPSS 19 for mac (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma verilirken, kategorik değişkenler için n ve yüzde değerleri kullanıldı.

## Bulgular

Hastalarda ortalama yaş  $71.4 \pm 8.4$  yılı; erkek/kadın oranı 28/4 olarak idi. Hipertansiyon %81.2 ile en yüksek oranda; koroner arter hastalığı ve sigara kullanımı ise %65.6 ile 2. sıklıkta saptanan komorbid faktörler idi. Hastaların %75'i asemptomatik iken; %25'i karın ağrısı, kabızlık, karında şişkinlik hissi gibi şikayetlerle başvurdu. Hastaların ortalama anevrizma çapı  $62.4 \pm 11.1$  mm olup, anevrizmaların tamamı infrarenal ve juxtarenal seviyede idi. Hastaların preoperatif demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Hastaların ortalama yoğun bakım kalış süresi  $16.9 \pm 5.1$  saat; hastane kalış süresi  $3.07 \pm 1.3$  gün idi. Hastane takip süresi içinde 8 hastada (%25) komplikasyon saptandı. İki hastada Tip I endoleak gelişti. Bu hastalarda işlem sırasında proximal balon dilatasyon yapıldı. Kaçağın geç fazda olması nedeni ile iki hastada yakın takibe alındı. Bir hastada işlem sonra-

sı 6. gün; diğer hastada ise taburcu edildikten sonra 1. ayda kontrolünde kaçağın kaybolduğu görüldü. Bir hastada greft bacak tıkanması gelişti, fakat tolere edilebilecek düzeyde cladiatio intermitant olduğundan cerrahi girişime gerek duyulmadı. Bir hastada işlem sırasında bacaklarda dolaşım bozukluğu saptanması üzerine femoral embolektomi yapıldı. İki hastada işlem sonrası nedeni bilinmeyen ateş gelişti. Bu hastalar greft enfeksiyonu açısından yakın takibe alındı. Bir hasta erken dönemde solunum sıkıntısı nedeni ile entübe edildi ve 2 gün yoğun bakımda izlendi. Bir hastada 4. gün gastrointestinal kanama gelişti. Bir hasta işlem sonrası 49. ayda akut rüptür ile başvurdu. Erken dönem takiplerinde endoleak olmayan fakat 6. ay takipleri sonrası takiplere gelmeyen bu hasta acil cerrahiye alınarak greft interpozisyonu yapıldı. Takiplerde hastaların hiçbirinde greft migrasyonuna rastlanmadı. Hastane izleminde ve  $54.3 \pm 19.1$  aylık takip sonunda mortalite gözlenmedi (Tablo-3)

**Tablo 1** Hastaların preoperatif demografik özellikleri

	Sayı	%
<b>Yaş (ortalama)</b>	$71.4 \pm 8.4$	-
<b>Semptomatik</b>	8	25
<b>Erkek/kadın</b>	28/4	87.5/12.5
<b>Diyabetes mellitus</b>	8	25
<b>Sigara</b>	21	65.6
<b>Hipertansiyon</b>	26	81.2
<b>Hiperlipidemi</b>	14	43.7
<b>Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</b>	12	37.5
<b>Koroner arter hastalığı</b>	21	65.6
<b>Kronik böbrek yetmezliği</b>	2	6.2
<b>Periferik arter hastalığı</b>	9	28.1

LVEF (%): Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

**Tablo 2** Anevrizmaların morfolojik özellikleri

	Ortalama
<b>Anevrizma çapı (mm)</b>	$62.4 \pm 11.1$
<b>Anevrizma uzunluğu (mm)</b>	$71 \pm 19.4$
<b>Proksimal boyun uzunluğu (mm)</b>	$24 \pm 5.6$
<b>Proksimal boyun çapı (mm)</b>	$26.9 \pm 3.1$

Tablo 3 Hastaların postoperatif verileri

	Sayı	%
<b>Endoleak</b>		
<b>Tip I endoleak</b>	2	6.2
<b>Tip II,III,IV,V endoleak</b>	0	0
<b>Periferik vasküler iskemi</b>	1	3.1
<b>Stent migrasyonu</b>	0	0
<b>Solunum yetmezliği</b>	1	3.1
<b>Rüptür (geç)</b>	1	3.1
<b>İkincil girişim gerekliliği</b>	2	6.2
<b>Greft bacağına tıkanıklık</b>	1	3.1
<b>Gastrointestinal komplikasyon</b>	1	3.1
<b>Takip süresi-ortalama/ay</b>	54.3±19.1	-
<b>Yoğun bakım süresi-ortalama/saat</b>	16.9±5.1	-
<b>Hastane takip süresi-ortalama/gün</b>	3.07±1.3	-
<b>Morbidite (hastane)</b>	8	25
<b>Mortalite</b>	0	0

### Tartışma

Abdominal aort anevrizması abdominal aortun çapının %50'nin üstünde artması veya 3 cm üzerinde saptanması üzerine yapılan tanıdır (3,5). Bu çapın 5.5 cm'in üzerine çıkması ise girişim endikasyonu gerektirir (6). Hastalar sıklıkla asemptomatik olup sigara ve hipertansiyon etyolojide en sık rastlanılan faktörlerdir (1,3). Abdominal aort anevrizmalarında elektif açık cerrahi yöntemlerinde mortalite %3-26 arası değişmektedir (1,7). Rüptüre anevrizmalarda ise %75'e varan açık cerrahi mortalite oranları bildirilmiştir (7,8). Abdominal aort cerrahisinin zorlukları nedeni ile EVAR uygulaması özellikle son 20 yılda hız kazanmış ve düşük mortalite ve morbidite oranları nedeni ile açık cerrahiye ciddi bir alternatif olmuştur (2,6-8).

EVAR işlemi için 15 mm ve üzerinde proximal boyun uzunluğunun olması, proximal boyun çapının 28 mm ve altında olması, abdominal aort ve iliak arter arasındaki açının 90° den küçük olması, ana iliak arter çapının 12 mm ve altında olması işlemin başarısı için önemli anatomik kriterlerdir (1).

EVAR işlemi uygulama kolaylığı ve düşük mortalite, morbidite oranlarına rağmen endoleak, parapleji, migrasyon, gluteal claudication gibi komplikasyonları beraberinde getirmiştir (1-3,6,7,9). Bunlar içinde en sık görülen komplikasyon endoleak'lerdir (1,2,6,7,10). Endoleak'ler kendi içinde 5 gruba ayrılır (10). Tip 1 endoleak greftin aorta'ya tam oturmaması sonrası

gelişen proksimal ve distalden olan kaçaklardır. Bu durumda işlem sırasında stentin balon dilatasyonu ile aort duvarına iyice oturulması yada aortik uzatma yapılması önerilmektedir (3,7). Özellikle erken fazda olan ve keseyi dolduran kaçaklarda açık cerrahiye geçilmesi dahi önerilmektedir. Geç fazda ve keseyi parsiyel dolduran kaçaklarda ise sıkı izlem önerilmektedir (3). EVAR sonrası rüptür ile ilişkili olan ve en korkulan tip 1 endoleak olup tüm rüptür olgularının %55'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir (5). Bu nedenle bu olgularda işlem sonrası sıkı takip önemlidir (6). Tip 2 endoleak lomber ve mezenterik arterlerden retrograd doluş sonrası gelişen kaçak olup en sık görülen kaçak tipidir (10). Tip 3 endoleak greft modülleri arasında olan kaçak; Tip 4 endoleak ise greft porozitesinin bozulması sonucu gelişen sızma şeklinde olan kaçaklardır (3). Tip 5 endoleak ise kaçağın kaynağının tespit edilmediği ve anevrizma kesesinde büyüme tespit edildiği durumdur (10). Tip 1 endoleak sıklıkla işlem sırasında; tip 2,3,4 endoleak ise takiplerde fark edilir (7). Tip 1 dışındaki endoleak'lerin çoğunun ilk 2 yıl içindeki takiplerde tromboze olduğu görülür (6,7). Tip 2 endoleak'in anevrizmada çap artışına neden olup olmadığı tartışmalı olup rüptür oranı çok düşük olarak bildirilmiştir (6). Eurostar çalışmasında 2463 hasta içinde 191 tip 2 endoleak saptanmış fakat sadece 1 olguda rüptür bildirilmiştir (11).

Bir diğer komplikasyonda stent migrasyonudur. Yayınlarda stent migrasyonu %3-28 arası bildirilmiştir (6,7).

Laheij ve ark. 90 merkezden 2862 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 238 olguda (%8.3) device bağımlı komplikasyon saptamış ve bunun 39'nun (%1.4) stent migrasyonu olduğunu bildirmişlerdir (1,7). Bu hastalarda proksimal boyun çapı, açısı ve uzunluğunun uygunsuz olması ve stent ölçü seçiminde hata yapılmasının sent migrasyonu açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (6). Kısa boyun uzunluğu, 28-30 mm üstündeki boyun çapı, anevrizma boynunda kalifikasyon ve trombüs varlığı, anevrizma boynunda %45 üzeri açılanma, anevrizmatik iliak arterler hem stent migrasyonu hem endoleak riskini artırmaktadır (3,5). Bu hastalarda anevrizma boynu ve iliak arterlerde greftin duvara daha iyi yapışması için %20 oversize edilmesi önerilmektedir (3). Bu nedenle bu hastalarda topografik ölçümlerin titiz yapılması önemlidir.

Bu hastalarda postoperatif dönemde karşımıza çıkan en katastrofik komplikasyon paraplejidir. Parapleji sıklıkla TEVAR ve açık abdominal aort cerrahisi sonrası karşımıza çıkar. Açık abdominal cerrahisi sonrası parapleji %3-15 arası bildirilmiştir (7). EVAR sonrası parapleji yayınlarda nadir bildirilmiştir. Açık cerrahide parapleji iskele süresine, peroperatif hipotansiyona ve reperfüzyon hasarına bağlı olarak gelişmektedir. TEVAR sonrası ise uzun greft implantasyonu sonrası tıkanan interkostal sayısı ile postoperatif parastezi yada parapleji arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (7,12,13). Piffraetti ve arkadaşları yerleştirilen greftin torasik aort segmentinin 195 mm'den uzun olması ve etkilenen interkostal sayısının 4-5 çiftten fazla olması durumunda bu riskin daha sıklıkla görüleceğini bildirmişlerdir (12). Bizim parapleji gelişen olgumuz EVAR sonrası rüptür ile gelen olgu olup; gelişen paraplejinin uzun süren hiatus klempajı sonrası spinal kord iskemisine bağlı olduğu düşünülmüştür.

EVAR ile açık cerrahinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada işlem sonrası gelişen komplikasyonlar ve mortalite oranları açısından sonuçlar EVAR lehine çıkmıştır (2,8). Uzun dönem takiplerinde radyolojik tanı araçlarına ihtiyaç duyulması gibi nadir dezavantajları yanında açık cerrahiye kıyasla daha az invaziv oluşu, daha düşük mortalite ve morbidite oranları, daha az kan kullanımı, daha kısa yoğun bakım ve hastane kalış süresi en önemli avantajlarıdır (1,2,5,6). Fakat erken dönemdeki bu avantajların uzun dönem takipte ortadan kaybolduğu ve anevrizma ile ilişkili komplikasyonlar ve ek girişim gereksiniminin EVAR aleyhine olduğu bildirilmiştir (1,5-8,14,15). 1999-2004 yılları arasında yapılan girişimleri kapsayan EVAR-1 çalışmasında EVAR yapılan hastalar ile açık cerrahi yapılan hastalar karşılaştırılmış ve 30 günlük erken mortalite EVAR lehine (%1.8'e karşılık %4.3) çıkarırken; bu iki grupta ikincil girişim oranı EVAR aleyhine (%5.8'e

karşı %9.8) daha yüksek bulunmuştur (15). İki grubun kıyaslandığı 3075 hastalık EUROSTAR çalışmasında ise erken dönem mortalite ve morbidite açısından sonuçlar EVAR lehine çıkmış fakat 2 yıllık sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (16). Akbulut ve ark. açık cerrahi ile EVAR yapılan iki grubu karşılaştırdıkları çalışmalarında açık cerrahi yapılan grupta erken dönem morbidite ve mortalite oranlarını daha yüksek bulurken; orta dönem takipte sağkalım ve ikincil girişim açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır (8). Benzer sonuçlar Yavuz ve ark.'nın çalışmalarında da bildirilmiştir. EVAR yapılan 72 hastanın 6 yıllık sonuçlarına bakıldığında erken dönem mortalite %4.1 olarak saptanırken; uzun dönem takiplerde %34.7 hastada endoleak, %12.5 hastada sekonder girişim ihtiyacı bildirilmiştir (5). Bu nedenle çalışmanın sonucunda "EVAR'ın geleneksel cerrahi tedavinin yerini alması için henüz erken olduğu" yorumunu yapmışlardır.

Bizim çalışmamızda 2 olguda tip 1 endoleak saptadık. Kaçağın geç fazda oluşu ve keseyi kısmen doldurması nedeni ile açık cerrahiye dönülmedi ve hastalar daha sıkı izleme alındı. Bu 2 hastanın takiplerinde birinde 6.gün; diğesinde 1.ayda kaçağın kaybolduğu görüldü.

Çalışmamızın retrospektif ve non-randomize çalışma oluşu, hasta sayısının azlığı ve uzun dönem sonuçlarının olmaması kısıtlayıcı durumlarıdır.

Sonuç olarak abdominal aort anevrizmalarında endovasküler aort anevrizması tamiri gerek erken ve orta dönem sonuçları açısından; gerek açık cerrahinin taşıdığı yüksek riskler açısından tercih edilmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Bu hastalarda işlemin beraberinde getireceği komplikasyonlar ve ikincil girişim açısından hastaların radyolojik takiplerinin sıkı yapılması önemlidir.

Çalışma 26-29 Ekim (Antalya-Belek) 2018 yılı Türk Kalp Damar Cerrahisi Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

## Kaynaklar

1. Gür Ö, Gürkan S, Gür DÖ, Arar C, Ege T. Endovasküler abdominal aortik anevrizma tamirlerinde erken dönme sonuçları (6 aylık takip). Damar Cer Derg 2013;22(1):26-30
2. Güneş T, Yılık L, Yetkin U, Yürekli İ, Barçın Ö, Yazman S ve ark. Abdominal aort anevrizması tamirinde açık konvansiyonel ve endovasküler cerrahi tedavinin karşılaştırması. Türk Göğüs Kalp Dama 2012;20(3):515-523
3. İspir S. Abdominal aort anevrizmalarında endovasküler tedavi. Damar Cerr Derg 2013;22(1):52-60
4. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysm. Ann Vasc Surg. 1991;5(1):491-9

5. Yavuz Ş, Özbudak E, Gümüştaş S, Kanko M, Çiftçi E, Berki T. Abdominal aort anevrizmalarında endovasküler greft uygulamaları: orta ve uzun dönem sonuçlar. *Türk Göğüs Kalp Dama* 2013;21(2):333-340
6. Sormaz İC, Aksoy ŞM. Endovasküler aort anevrizma tamiri: erken ve geç dönem vasküler komplikasyonları. *İst Tıp Fak Derg* 2018;81(1):1-10
7. Şırlak M, Çakıcı M, İnan MB, Eryılmaz S, Yazıcıoğlu I, Akar R ve ark. Torakal ve Abdominal Aort Anevrizmalı Hastalarda Endovasküler Stent ile Onarım Uygulamalarımız. *Damar Cer Derg* 2009;18(1):1-9
8. Akbulut M, Aksoy E, Kara İ, Çelik EC, Rabuş MB, Çekmece-lioğlu D ve ark. Abdominal aort anevrizma tamirinde açık cerrahi ve endovasküler stent greft onarım yöntemlerinin erken ve orta dönem sonuçlarının karşılaştırılması. *Damar Cer Derg* 2017;26(1):5-11
9. Laheij RJ, Marwijk V, Eurostar group. The evolving technique of endovascular stenting of abdominal aortic aneurysm; time for reappraisal. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;22(5):436-442
10. Parıldar M, Posacıoğlu H. Endovasküler aortik anevrizma tamiri sonrası görülen kaçaklar (endoleak): Tanım ve tedavi. *Türk Göğüs Kalp Dama* 2011;19(2):46-50
11. Van Marrewijk C, Buth J, Harris PL, Norgren L, Nevelsteen A, Wyatt MG. Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: The EUROSTAR experience. *J Vasc Surg*. 2002;35(3):461-73.
12. Piffaretti G, Tozzi M, Lomazzi C, Rivolta N, Caronno R, Castelli P. Complications after endovascular stent-grafting of thoracic aortic diseases. *J Cardiothorac Surg*. 2006;12(1):26.
13. Ertugay S, Bozkaya H, Çınar C, Parıldar M, Posacıoğlu H. Akut komplike tip B aort diseksiyonunun endovasküler tamiri aortun yeniden biçimlenmesini etkiler mi? *Türk Gogus Kalp Dama* 2015;23(4):665-671
14. Chaikof EL, Dalman RL; Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA et al. The society for vascular surgery practise guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2018;67(1) ;2-77
15. Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein DM, Scupher MJ, Greenhalgh RM. The UK endovascular aneurysm repair (EVAR) trials: randomised trials of EVAR versus standart therapy. *Health Technol Assess* 2012;16(9):1-218
16. Buth J, Van Marrewijk CJ, Harris PL, Hop WC, Riambau V, Laheij RJ, Eurostar Collaborators. Outcome of endovascular abdominal aortic aneurysm repair patients with conditions considered unfit for an open procedure:a report on the EUROSTAR experience. *J Vasc Surg*. 2002;35(2):211-21

## EVALUATION OF QUALITY OF LIFE, PSYCHIATRIC COMORBIDITY AND OTHER RELATED PSYCHOSOCIAL FACTORS (PEER VICTIMIZATION/SELF-ESTEEM/LONELINESS/SOCIAL SUPPORT) IN ADOLESCENTS WITH WARTS: A CASE-CONTROL STUDY

VİRAL SİĞİLLİ ERGENLERDE YAŞAM KALİTESİ İLE PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE VE İLİŞKİLİ DİĞER PSİKOSOSYAL FAKTÖRLERİN (AKRAN ZORBALIĞINA MARUZ KALMA/BENLİK SAYGISI/YALNIZLIK/SOSYAL DESTEK) DEĞERLENDİRİLMESİ: OLGU KONTROL ÇALIŞMASI

Evrım AKTEPE<sup>1</sup>, Abdulkaki AKYILDIZ<sup>1</sup>, İjlal ERTURAN<sup>2</sup>, Yakup ERDOĞAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Suleyman Demirel University, Isparta, Turkey

**Cite this article as:** Aktepe E, Akyıldız A, Erturan İ, Erdoğan Y. Evaluation Of Quality Of Life, Psychiatric Comorbidity And Other Related Psychosocial Factors (Peer Victimization/Self-Esteem/Loneliness/Social Support) In Adolescents With Warts: A Case-Control Study. Med J SDU 2021; 28(1): 105-113.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışmanın ilk amacı, siğilli ergenlerde komorbid psikiyatrik bozuklukların sıklığının yanı sıra akran mağduriyeti, benlik saygısı, yalnızlık ve sosyal destek özellikleri gibi psikososyal faktörlerin değerlendirilmesidir. Bu çalışmanın ikinci amacı, bu ergenlerdeki yaşam kalitesini etkileyen faktörler ile çeşitli psikososyal faktörler (sosyal destek/yalnızlık/akran zorbalığına maruziyet/benlik saygısı) arasındaki ilişkiyi incelemektir.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışma, 62 viral siğilli ergen ile yaş ve cinsiyet açısından olgu grubuna benzer 62 sağlıklı kontrol ile yürütülmüştür. Olgu ve kontrol gruplarına Piers-Harris Öz-kavramı Ölçeği, Çocuklar için Sosyal Destek Değerlendirme Ölçeği, UCLA Yalnızlık Ölçeği-Kısa Formu, Akran Zorbaları Kurbanlarını Belirleme Ölçeği uygulanmıştır. Her iki grup Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi Şekli Türkçe uyarlaması ile değerlendiril-

miştir. Olgu grubuna Çocuklar için Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi uygulanmıştır.

#### Bulgular

Olgu kontrol grupları arasında psikiyatrik komorbidite sıklığı ile benlik saygısı/sosyal destek/yalnızlık/akran zorbalığına maruz kalma düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Siğil süresi/sayısı/yerleşim yeri/bölge sayısı gibi faktörlerin yaşam kalitesi üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir. Viral siğilli ergenlerin sosyal destek ve yalnızlık düzeylerinin bu ergenlerin benlik saygıları ve akran zorbalığına maruz kalmaları ile ilişkili faktörler olduğu tespit edilmiştir.

#### Sonuç

Viral siğilli ergenlerin sosyal destek düzeylerini artırarak yalnızlık düzeylerinin azaltılması, bu ergenlerin akran zorbalığına maruz kalma riskini azaltıp yaşam kalitesi ve benlik saygısı düzeyleri üzerinde koruyucu rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Siğil, psikodermatoloji, yaşam kalitesi

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: e\_aktepe@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 19.06.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 14.08.2020

ORCID IDs of the authors: E.A. 0000-0002-3082-4428; A.Y. 0000-0003-2582-3890;

İ.E. 0000-0002-0640-2292; Y.E. 0000-0003-4446-6868

## Abstract

### Objective

The first aim of this study was to evaluate the frequency of comorbid psychiatric disorders as well as psychosocial factors such as peer victimization, self-esteem, loneliness and social support properties in adolescents with warts. The second aim of this study was to investigate the relationship between factors affecting quality of life and the various psychosocial factors (social support/loneliness/ peer victimization/self-esteem) in these adolescents.

### Materials and Methods

This study included 62 adolescents with viral warts and 62 age and gender-matched healthy controls. The Piers-Harris Self-Concept Scale, Social Support Scale for Children, short-form UCLA Loneliness Scale, and Peer Victimization Scale were administered to the case and control groups. Both groups were evaluated with the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children- Present and Li-

fetime Version-Turkish Version. The Dermatology Life Quality Index was administered to the case group.

### Results

There were no significant differences in the frequency of comorbid psychiatric disorders and the levels of peer victimization, self-esteem, loneliness and social support between the case and control groups. It was determined that the duration of presence of warts/number of warts/location of warts/number of involved sites significantly affected the quality of life. The levels of loneliness and social support were related to the levels of peer victimization and self-esteem in adolescents with viral warts.

### Conclusion

Amelioration of loneliness by increasing social support can play a protective role on the levels of quality of life and self-esteem by reducing the risk of peer victimization in adolescents with viral warts.

**Keywords:** Wart, psychodermatology, quality of life

## Introduction

Warts are benign lesions of the skin and mucus membranes caused by human papillomaviruses (HPVs) and are very frequently seen among children aged 12-16 years [1]. Skin diseases can often lead to psychiatric disorders and about 30% of dermatology outpatients have mental health problems [2]. The frequency of psychiatric comorbidity was reported to be lower in patients with viral warts than in patients with acne, alopecia and psoriasis vulgaris [3].

Quality of life (QOL) is defined as the subjective assessment of the impact of disease and its treatment [4]. Skin diseases can variously affect the QOL. QOL was less deteriorated in children and adolescents with viral warts compared to children and adolescents with other dermatological diseases [5,6]. Skin diseases can lead to low self-esteem especially in adolescents; however, a previous study found that self-esteem did not differ between individuals with warts and healthy controls [6].

Many skin diseases are mistakenly considered to be infectious due to their appearance. This may lead to patients being exposed to peer victimization and the development of psychiatric comorbidity [7]. Skin diseases that have been reported to be associated with peer victimization are atopic dermatitis, psoriasis, acne, and congenital melanocytic nevus [7]. In the lit-

erature, there are no studies that have examined the exposure of adolescents with viral warts to peer victimization.

It is known that a deterioration in physical appearance creates risks for limitation and exclusion in social relationships of adolescents [8]. Adolescents who think they are not socially accepted due to their skin diseases can be pushed into loneliness because of social withdrawal [9]. Social support is considered to be a protective factor for psychological health and plays an important role in the adaptation process of the patient to his/her own disease [10]. In the literature, there are no studies investigating the levels of loneliness and social support in adolescents with viral warts.

The first aim of this study was to evaluate the frequency of comorbid psychiatric disorders and the levels of peer victimization, self-esteem, loneliness and social support in adolescents with viral warts in comparison to healthy adolescents. The second aim of this study was to investigate the relationships between factors affecting quality of life and various psychosocial factors (peer victimization/self-esteem/loneliness/social support) in these adolescents.

### Materials and Methods

This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Suleyman Demirel University

Faculty of Medicine (Decision Date: 31/05/2017 and Decision No: 110). The case group consisted of 62 adolescents with viral warts between the ages of 14 and 16 who were admitted to the Dermatology Department of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine within the last one year. The control group consisted of 62 age and gender-matched healthy adolescents. The exclusion criteria for the study were as follows: having severe cognitive impairment and/or a history of chronic diseases (psychiatric/systemic/dermatological diseases) other than viral warts. Written informed consent was obtained from all participants included in the study.

The Piers-Harris Self-Concept Scale (PHSCS), Social Support Scale for Children (SSSC), short-form UCLA Loneliness Scale (ULS-4), and Peer Victimization Scale (PVS) were administered to the case and control groups. Both groups were evaluated with the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children- Present and Lifetime Version-Turkish Version (K-SADS-PL-T). The Dermatology Life Quality Index (DLQI) as well as the Evaluation Form for Wart-Related Descriptive Characteristics were administered to the case group.

#### Data Collection Tools

Evaluation Form for Wart-Related Descriptive Characteristics is a questionnaire that determines descriptive characteristics such as age, gender, duration of warts, number of warts, location of warts, and number of involved sites. This form is prepared by the researchers.

DLQI is a dermatology-specific quality of life tool developed for children aged 5-16 years [11]. The validity and reliability study of the Turkish version of the scale was performed in children and adolescents aged 5-16 years [12]. It consists of 10 questions across six domains: symptoms/feelings, leisure, school/holiday, personal relationships, sleep, and treatment. High scores indicate greater impairment of the quality of life.

K-SADS-PL-T is a semi-structured interview tool used to determine psychiatric disorders in children and adolescents aged 6-18 years. This tool was developed by Kaufman et al. to determine the past and current psychopathologies in children and adolescents according to DSM-IV [13]. It was translated into Turkish by Gökler et al. and has been reported to be a valid and reliable tool for identifying common mental disorders in children and adolescents [14]. The K-SADS-P-T tool was used in the current study.

PHSCS was developed to determine self-concept levels of individuals aged 9-20 years [15]. It has six sub-scales covering physical appearance and attributes, freedom from anxiety, intellectual and school status, behavioural adjustment, happiness and satisfaction, and popularity. Higher scores indicate high self-concept, while low scores indicate low self-concept. The validity and reliability study of the Turkish version of the scale was conducted in individuals with a wide age range from primary school students to university students [16].

SSSC is a tool where each item is rated on a 5-point Likert scale and consists of three sub-dimensions including peer support, family support, and teacher support [17]. High scores indicate that the individuals receive more social support. The validity and reliability study of the Turkish version of the scale was performed in children and adolescents aged 9-17 years [18].

ULS-4 was developed by Russell, Peplau and Ferguson and consists of a four item short form, which was revised by Eskin and developed for patients aged 12 and over [19,20]. Higher scores indicate higher levels of loneliness.

PVS: Mynard and Joseph developed the Multidimensional Peer Victimization Scale (MPVS) to assess direct and indirect forms of peer victimization among secondary school students [21]. The scale was adapted to Turkish by Gültekin and Sayil for use with Turkish students aged 11-16 years and contains 27 items answered on a 3-point Likert scale [22]. The scale consists of five dimensions: terror, overt victimization, teasing, relational bullying, and attacks on property. Higher scores indicate higher levels of peer victimization.

#### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program. While categorical variables were presented as number and percentage, continuous variables were presented as mean with standard deviation (SD). The Chi-square test was used to compare categorical variables. Student's t-test was used to compare continuous variables. Pearson correlation analysis was used to analyze the direction and severity of the relationship between two variables. Multiple linear regression analysis was performed to determine the influencing factors on the scales. A p-value of less than 0.05 was considered as statistically significant.



## Results

The gender distribution was equal among the case and control groups. The mean age was  $14.90 \pm 0.92$  years in the case group and  $15.05 \pm 0.84$  years in the control group ( $p=0.360$ ).

The mean duration of the presence of warts was  $11.90 \pm 8.59$  months (range 1-36) and the mean number of warts was  $4.48 \pm 5.39$  (range 1-25) in the patient group. In the same group, 38.7% ( $n=24$ ) had viral warts for 0-6 months, 24.2% ( $n=15$ ) for 7-12 months, 14.5 ( $n=9$ ) for 13-18 months, and 22.6% ( $n=14$ ) for over 18 months. While 52 (83.9%) cases had single-site involvement, 10 (16.1%) had multiple-site involvement. Of the cases with single-site involvement, 40.3% ( $n=25$ ) had hand involvement, 35.5% ( $n=22$ ) had foot involvement, 1.6% ( $n=1$ ) had face involvement, and 6.5% ( $n=4$ ) had involvement of other regions (neck, elbow, knee, hair).

The frequency of comorbid psychiatric disorders was 64.5% ( $n=40$ ) in the case group and 62.9% ( $n=39$ ) in the control group ( $p=1.000$ ). No significant difference was found between the two groups for the types of comorbid psychiatric disorders (Table 1). The DLQI scores of the case group are shown in Table 2. No significant differences in the levels of peer victimization, self-esteem, loneliness and social support could be determined between the two groups (Table 3).

The patients with foot involvement and with multiple site involvement had significantly lower quality of life compared to the other patients (Table 4). Correlation coefficients between the descriptive characteristics such as the duration and number of warts and the DLQI/PVS total and subscale scores are shown in Table 5. As the number of warts increased, the severity of symptoms increased and the quality of life and participation in leisure activities decreased. As the dura-

**Table 1** Comparison of Psychiatric Comorbidities between Case and Control Groups

Psychiatric comorbidities	Case, n (%)	Control, n (%)	P*
<b>Specific phobia</b>			
Yes	29 (46.8)	23 (37.1)	0.363
No	33 (53.2)	39 (62.9)	
<b>Social phobia</b>			
Yes	15 (24.2)	9 (14.5)	0.256
No	47 (75.8)	53 (85.5)	
<b>ADHD</b>			
Yes	2 (3.2)	7 (11.3)	0.163
No	60 (96.8)	55 (88.7)	
<b>Depression</b>			
Yes	1 (1.6)	0 (0.0)	0.500
No	61 (98.4)	62 (100.0)	
<b>GAD</b>			
Yes	2 (3.2)	5 (8.1)	0.220
No	60 (96.8)	57 (91.9)	
<b>OCD</b>			
Yes	2 (3.2)	1 (1.6)	0.500
No	60 (96.8)	61 (98.4)	
<b>Enuresis</b>			
Yes	2 (3.2)	0 (0.0)	0.248
No	60 (96.8)	62 (100.0)	
<b>Tic disorder</b>			
Yes	2 (3.2)	3 (4.8)	0.500
No	60 (96.8)	59 (95.2)	

#: Column percentage. \*Pearson's chi-square test ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder GAD: Generalized Anxiety Disorder OCD: Obsessive Compulsive Disorder

tion of warts increased, the level of overt victimization of the cases by peers increased.

In the case group, the DLQI scores were found to be significantly negatively correlated with the PHSCS and SSSC scores and to be significantly positively correlated with the PVS scores. In the case group, the PHSCS scores were found to be significantly pos-

itively correlated with the SSSC scores and to be significantly negatively correlated with the PVS and ULS-4 scores. In the case group, the SSSC scores were found to be significantly negatively correlated with the PVS and ULS-4 scores. In the case group, the ULS-4 scores were found to be significantly positively correlated with the PVS scores (Table 6).

**Table 2** Evaluation of Dermatology Life Quality Index Scores in Case Group

	Cases (n:62)
DLQI_total, mean±sd	3.97±3.39
DLQI_symptoms/feelings, mean±sd	1.50±1.26
DLQI_leisure, mean±sd	1.31±1.79
DLQI_school/holiday, mean±sd	0.32±0.57
DLQI_personal relationships, mean±sd	0.27±0.75
DLQI_sleep, mean±sd	0.19±0.44
DLQI_treatment, mean±sd	0.37±0.55

DLQI: Dermatology Life Quality Index

**Table 3** Comparison of Scores on Piers-Harris Self-Concept Scale, Social Support Scale for Children, Short-form UCLA Loneliness Scale, and Peer Victimization Scale between Case and Control Groups

	Cases (n:62)	Controls (n:62)	p*
PHSCS-total, mean±sd	61.53±9.82	62.16±7.70	0.692
PHSCS-happiness and satisfaction, mean±sd	10.71±2.60	11.10±2.16	0.369
PHSCS-freedom from anxiety, mean±sd	7.82±3.03	8.35±2.52	0.290
PHSCS-popularity, mean±sd	9.87±2.08	9.60±1.51	0.402
PHSCS-behavioural adjustment, mean±sd	12.52±2.35	14.92±17.68	0.291
PHSCS--physical appearance and attributes, mean±sd	7.23±2.01	6.94±2.30	0.455
PHSCS-intellectual and school status, mean±sd	5.15±1.56	5.16±1.63	0.955
SSSC-total, mean±sd	178.02±19.65	178.73±12.49	0.811
SSSC-peer, mean±sd	80.21±11.16	81.56±6.88	0.418
SSSC-family, mean±sd	55.31±5.49	54.53±6.29	0.467
SSSC-teacher, mean±sd	42.05±6.18	41.82±5.60	0.832
PVS- total, mean±sd	3.61±5.50	3.21±4.71	0.620
PVS-terror, mean±sd	0.27±1.00	0.31±0.80	0.442
PVS-teasing, mean±sd	1.31±2.03	1.06±1.78	0.803
PVS-overt victimization, mean±sd	0.31±0.90	0.34±0.87	0.644
PVS-relational bullying, mean±sd	0.98±1.81	0.82±1.64	0.844
PVS-attacks on property, mean±sd	0.73±1.53	0.66±1.23	0.738
ULS-4	6.89±2.47	6.69±2.08	0.929

\*Student's t-test PHSCS:Piers-Harris Self-Concept Scale.SSSC:Social Support Scale for Children. PVS: Peer Victimization Scale. ULS-4: short-form UCLA Loneliness Scale

According to multiple linear regression analysis performed between the PHSCS scores (dependent variable) and the duration and number of warts and DLQI, SSSC,PVS, ULS-4 scores (independent variables), it

was determined that the most important independent variable affecting the PHSCS scores was the ULS-4 scores ( $\beta = -0.475$ ,  $p \approx 0.000$ ).

**Table 4**

Evaluation of DLQI Total and Subscale Scores according to Location of Warts in Case Group

Location of warts	Hand (n=25)	Foot (n=22)	P*	Single involvement	Multiple involvement	P*
DLQI-total, mean±sd	2.20±1.89	5.23±3.38	<b>0.001*</b>	3.58±3.18	6.00±3.89	<b>0.037</b>
DLQI-symptoms/feelings, mean±sd	1.32±1.41	1.59±1.14	0.476	1.46±1.29	1.70±1.16	0.589
DLQI-leisure, mean±sd	0.28±0.68	2.05±1.84	<b>0.001*</b>	1.08±1.61	2.50±2.27	<b>0.020</b>
DLQI-school/holiday, mean±sd	0.08±0.28	0.59±0.73	0.115	0.31±0.58	0.40±0.52	0.641
DLQI-personal relationships, mean±sd	0.04±0.20	0.32±0.89	0.167	0.15±0.61	0.90±1.10	0.064
DLQI-sleep, mean±sd	0.12±0.33	0.23±0.43	0.340	0.17±0.38	0.30±0.68	0.405
DLQI-treatment, mean±sd	0.36±0.57	0.45±0.51	0.554	0.40±0.57	0.20±0.42	0.207

DLQI: Dermatology Life Quality Index. \*Independent samples T test

**Table 5**

Correlations between Descriptive Characteristics and DLQI and PVS scores in Case Group

	Duration of warts	Number of warts
DLQI_total (r)	.264	<b>.414</b>
DLQI_symptoms/feelings (r)	.165	<b>.455</b>
DLQI_leisure (r)	.166	<b>.266</b>
DLQI_school/holiday (r)	.100	.203
DLQI_personal relationships (r)	.436	.178
DLQI_sleep (r)	-.072	-.025
DLQI_treatment (r)	.197	.238
PVS_total (r)	.122	-.088
PVS_terror (r)	-.085	-.167
PVS_teasing (r)	0.97	0.52
PVS_overt victimization (r)	<b>.272*</b>	0.75
PVS_relational bullying (r)	.034	-.109
PVS_attacks on property (r)	0.65	-.229

r: Pearson's correlation coefficient. DLQI: Dermatology Life Quality Index. PVS: Peer Victimization Scale.

Table 6

Correlations between Scores on DLQI, PHSCS, SSSC,PVS and ULS-4 in Case Group

	DLQI (r)	PHSCS (r)	SSSC (r)	PVS (r)	ULS-4 (r)
DLQI	1				
PHSCS	<b>-.348**</b>	1			
SSSC	<b>-.263*</b>	<b>0.549**</b>	1		
PVS	<b>.373**</b>	<b>-0.560**</b>	<b>-0.576**</b>	1	
ULS-4	.098	<b>-0.620**</b>	<b>-0.449**</b>	<b>0.497**</b>	1

r: Pearson's correlation coefficient. \*p<0.05. \*\*p<0.01. DLQI: Dermatology Life Quality Index. PHSCS:Piers-Harris Self-Concept Scale.SSSC:Social Support Scale for Children.PVS: Peer Victimization Scale. ULS-4: short-form UCLA Loneliness Scale.

## Discussion

In the literature, the frequency of psychiatric comorbidity in children with dermatological diseases ranges from 37.5% to 80% according to the K-SADS-PL [9]. Consistent with published data, the frequency of comorbid psychiatric disorders in adolescents with viral warts was found to be 64.5% in the current study, and no significant difference was found between the case and control groups in the frequency of psychiatric comorbidity. This lack of difference may have resulted from the recruitment of a limited number of cases in our study. There is a need for further studies with a larger number of cases to better assess the frequency of psychiatric comorbidity.

The most common psychiatric comorbidities identified in the adolescents with viral warts in the current study were specific phobia, followed by social phobia. It has been reported that social phobia usually begins in adolescence and is one of the serious mental health problems in adolescents [23]. Social phobia was the second most common diagnosis in both case and control groups in our study, in accordance with the published literature. Only one adolescent from our sample had facial viral warts; most of the participants had warts that were localized predominantly in less visible body parts (such as hand and foot). The absence of any significant difference in the frequency of social phobia between the case and control groups could have emerged from the limited number of cases presenting with warts in visible areas (such as face). This enabled most of the patient cohort to continue with social interactions, unlike other dermatological diseases such as acne and vitiligo.

Studies performed in children and adolescents with viral warts reported QOL scores of  $3.30 \pm 2.90/3.71 \pm 2.65$

[11,12]. These scores are low, showing that QOL was less impaired in patients with viral warts compared to patients with other dermatological diseases [11,12]. Consistent with the published data, our study found that the mean DLQI score in adolescents with viral warts was  $3.97 \pm 3.39$ .

It has been reported previously that there is a negative relationship between the duration and number of lesions and QOL in dermatology patients [24]. Similarly, we observed in the current study that as the duration and number of warts increased, QOL decreased. Additionally, it was determined that as the number of warts increased, the number of symptoms increased and the level of participation in leisure activities decreased, both of which could culminate in a reduction in QOL. We also determined that as the duration of the presence of warts increased, the level of interpersonal relationships decreased and the level of overt victimization increased, which could also have negatively impacted the QOL.

Participation in leisure activities is one of the factors that can increase the QOL of individuals. Various studies have revealed that insufficient participation in leisure activities among patients with dermatological diseases has a negative impact on QOL. The degree of influence on QOL can also vary according to the location of the warts. Another study reported that patients with plantar warts were less likely to participate in leisure activities (such as sports) and therefore QOL was more impaired [25]. Consistent with published data, our study shows that cases with plantar warts had significantly lower QOL compared to other cases because they had lower levels of participation in leisure activities.

Studies in children and adolescents with various der-

matological diseases revealed that greater the total number of involvement sites, more impaired was the patients' quality of life [26]. Consistent with this idea, we found that multiple site involvement negatively affected QOL by reducing participation in leisure activities.

Besides the fact that social support is a protective factor for psychological and physical health, high self-esteem is a factor that increases the QOL. Studies conducted on individuals with skin diseases have reported that QOL increases as the levels of self-esteem and social support increase [27]. Similarly, our data suggests that QOL increased as the levels of self-esteem and social support increased in adolescents with viral warts. It is therefore suggested that higher self-esteem and social support may positively affect the QOL in adolescents with viral warts.

The level of peer victimization is known to increase as the level of social support decreases [28]. Similarly, we observed that the level of peer victimization increased as the level of social support decreased in adolescents with viral warts indicating that social support may be considered as a protective factor for peer victimization. In parallel with this interpretation, case and control groups in the current study showed similar levels of social support with no significant difference between the two groups in terms of peer victimization. It has been reported that children who are exposed to peer bullying are more lonely than other children and that peer victimization was associated positively with loneliness in adolescents [29]. Similarly, the level of peer victimization was observed in the current study to increase as the level of loneliness increased in adolescents with viral warts. Thus, interventions that can increase the level of social support and decrease the level of loneliness may reduce peer victimization in adolescents with viral warts.

Self-esteem and self-image of children and adolescents with dermatological diseases such as atopic dermatitis, acne, psoriasis are known to be negatively affected due to their exposure to peer bullying [7]. We also observed that the level of self-esteem decreased as the level of peer victimization increased in adolescents with viral warts. Therefore, interventions that can prevent peer-bullying may play a protective role on the self-esteem of adolescents with viral warts.

Adolescents with dermatological diseases such as acne and psoriasis tend to withdraw from social life and exhibit higher levels of loneliness because they experience negative emotions like stigma and shame, and have body image issues [30]. According to our

knowledge, there is no published study investigating the level of loneliness in adolescents with viral warts. Interestingly, there were no significant differences between the adolescents with viral warts and the healthy controls in the levels of loneliness and social support in the current study; moreover, the levels of loneliness decreased as the level of social support increased in adolescents with viral warts. Perceived social support by adolescents with viral warts may have played a role in protecting them against loneliness. This corroborates with data available in the literature that indicate that increased social support can mitigate loneliness [30]. We also found that the level of self-esteem increased as the level of loneliness decreased in adolescents with viral warts and that loneliness was the most important factor in predicting self-esteem. The absence of any significant difference in the level of self-esteem between the case and control groups is most likely related to the fact that both groups were exposed to similar levels of loneliness.

There are some limitations in our study. The case group is not representative of all adolescents with viral warts in Turkey because the study was performed on adolescents aged 14-16 years who were admitted to a specific dermatology outpatient clinic. The lack of a temporal causal relationship is a general limitation of case-control studies and is another limitation of our study. The most important strength of our study is the fact that psychiatric comorbidities were determined by a semi-structured interview tool such as the K-SADS-PL. In addition, our study is the first to examine the levels of social support, loneliness and peer victimization in adolescents with viral warts.

## Conclusion

In conclusion, our study demonstrates that the frequency of comorbid psychiatric disorders was similar among adolescents with viral warts and healthy controls. There were no significant differences between the two groups in the levels of peer victimization, self-esteem, loneliness and social support. Descriptive characteristics (such as duration of warts, number of warts, location of warts, and number of involved sites) affected the QOL of adolescents with viral warts. Preventing an increase in the number of warts and the rapid spread of warts with effective treatments can reduce their negative impact on QOL. It was observed that the levels of loneliness and social support were related to the levels of peer victimization and self-esteem in adolescents with viral warts. Factors affecting QOL in adolescents with viral warts included social support and self-esteem. Decreasing the level of loneliness by increasing the level of social support

can play a protective role on the levels of QOL and self-esteem by reducing the risk of peer victimization in adolescents with viral warts.

## References

- Ozturkcan S. Viral Skin Diseases, Treatment in Dermatology. In: Tuzun Y, Serdaroglu S, Erdem C, Ozpoyraz M, Onder M, Ozturkcan S, (3rd edition) Istanbul : Nobel Medical Bookstores; 2010 ; 554-650.
- Koo J, Lebwohl A. Psychodermatology: the mind and skin connection. American Family Physician 2001; 64(11): 1873-1878.
- Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. British Journal of Dermatology 2000; 143(5): 983-991.
- Fidaner H, Elbi H, Fidaner C, Eser SY, Eser E, Göker E. The measurement of quality of life, WHOQOL-100 and WHOQOL-TR-BREF (in Turkish). 3P (Psychology, Psychiatry, Psychopharmacology) Journal 1999; 7 (Suppl 2) : 5-13.
- Olsen JR, Gallacher J, Finlay AY, Piguet V, Francis NA. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis. British Journal of Dermatology 2016; 174(4): 720-721.
- Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin and children with other chronic childhood diseases. British Journal of Dermatology 2006; 155(1): 145-151.
- Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. Experiences of appearance-related teasing and bullying in skin diseases and their psychological sequelae: results of a qualitative study. Scandinavian Journal of Caring Sciences 2008; 22(3): 430-436.
- Gupta MA, Gupta AK. Evaluation of cutaneous body image dissatisfaction in the dermatology patient. Clinics in Dermatology 2013; 31(1): 72-79.
- Ozyay Eroglu F, Aktepe E, Erturan I. The evaluation of psychiatric comorbidity, self injurious behavior, suicide probability, and other associated psychiatric factors (loneliness, self-esteem, life satisfaction) in adolescents with acne: a clinical pilot study. Journal of Cosmetic Dermatology 2018; 1-6.
- Windle M, Mason WA. General and specific predictors of behavioral and emotional problems among adolescents. Journal of Emotional and Behavioral Disorders 2004; 12(1): 49-61.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children's dermatology life quality index (CLDQ) initial validation and practical use. British Journal of Dermatology 1995; 132: 942-949.
- Balci DD, Sangun O, Inandi T. Cross validation of the Turkish version of children's dermatology life quality index. Journal of the Turkish Academy of Dermatology 2007; 1(4): 71402a.
- Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1997; 36(7): 980-998.
- Gökler B, Ünal F, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D, Taner Y. Reliability and validity of schedule for affective disorders and schizophrenia for school age children-present and lifetime version-Turkish version (K-SADS-PL-T). Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health 2004; 11: 109-116.
- Piers EV. Revised Manual for the Piers-Harris Children' Self-Concept Scale. 2nd ed. Los Angeles, CA, USA: Western Psychological Services; 1984.
- Oner N. Manual of Piers-Harris children's self-concept scale. 1st ed. Ankara, Turkey: Turkish Psychologists Association Publications; 1996.
- Dubow EF, Ullman DG. Assessing social support in elementary school children: the survey of children's social support. Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology 1989; 18: 52-64.
- Gokler I. The Turkish adaptation study of social support appraisals scale to be used children and adolescents: factor structure, validity, and reliability. Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health 2007; 14: 90-99.
- Russell D, Peplau LA, Ferguson ML. Developing a measure of loneliness. Journal of Personality Assessment 1978; 42(3): 290-294.
- Eskin M. Adolescent loneliness, coping methods and the relationship of loneliness to suicidal behavior. Journal of Clinical Psychology 2001; 4(1): 5-11.
- Mynard H, Joseph S. Development of the multidimensional peer victimization scale. Aggressive Behavior 2000; 26(2): 169-178.
- Gultekin Z, Sayil M. A study of the reliability and validity of the peer victimization scale. Turkish Psychological Articles 2005; 8: 47-61.
- Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The Genetic epidemiology of phobias in women. The interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. Archives of General Psychiatry 1992; 49(4): 273-281.
- Von der Werth JM, Jemec GBE. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. British Journal of Dermatology 2001; 144(4): 809-813.
- Ciconte A, Campbell J, Tabrizi S, Garland S, Marks R. Warts are not merely blemishes on the skin: a study on the morbidity associated with having viral cutaneous wart. Australasian Journal of Dermatology 2003; 44(3): 169-173.
- Bilgic O, Bilgic A, Akis HK, Eskioglu F, Kilic EZ. Depression, anxiety and health-related quality of life in children and adolescents with vitiligo. Clinical and Experimental Dermatology 2011; 36(4): 360-365.
- Sabuncuoglu M, Sabuncuoglu YD, Ozturk A, Bagcioglu E, Akinçi E. Evaluation of quality of life and psychogenic factors in patients with vitiligo(in Turkish). SDU Journal of Health Science 2014; 5: 9-14.
- Lim CS, Graziano PA, Janicke DM, Gray WN, Ingerski LM, JH Silverstein. Peer victimization and depressive symptoms in obese youth: the role of perceived social support. Children's Health Care 2011; 40(1): 1-15.
- Nansel TR, Overpeck M, Pilla RS, Ruan WJ, Simons-Morton B, Scheidt P. Bullying behaviors among US youth: prevalence and association with psychosocial adjustment. Journal of the American Medical Association 2001; 285(16): 2094-100.
- Erturan I, Aktepe E, Kocaman O, Sonmez Y, Basak PY, Ceyhan AM, et al. Evaluation of acne quality of life, loneliness and life satisfaction levels in adolescents with acne vulgaris(in Turkish). Turkish Archives of Dermatology and Venereology 2014; 48(4): 172-176.



## ISPARTA'DA KADININ STATÜSÜ: EVLİ KADINLARA YÖNELİK EV İÇİ ŞİDDET PARAMETRELERİ

### THE STATUS OF WOMEN IN ISPARTA: DOMESTIC VIOLENCE PARAMETERS AGAINST MARRIED WOMEN

Ersin USKUN<sup>1</sup>, Ayşe ÇELİK<sup>2</sup>, Pınar ERSOY<sup>3</sup>, Yonca SÖNMEZ<sup>4</sup>, Ahmet Nesimi KİŞİOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup>Eğirdir İlçe Sağlık Müdürlüğü, Isparta, Türkiye

<sup>3</sup>Afyonkarahisar İl Sağlık Müdürlüğü, Afyonkarahisar, Türkiye

<sup>4</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**Cite this article as:** Uskun E, Çelik A, Ersoy P, Sönmez Y, Kişioğlu AN. The Status Of Women In Isparta: Domestic Violence Parameters Against Married Women. Med J SDU 2021; 28(1): 115-125.

#### Öz

#### Giriş

Kadına yönelik şiddet, küresel düzeyde önemini koruyan, önemli bir insan hakları ihlalidir. Kadına yönelik ev içi şiddet çok boyutlu bir sorundur. Bireysel, çevresel ve toplumsal faktörlerden bahsedilse de ortaya çıkışı etkileyen faktörleri belirlemek zordur.

#### Amaç

Bu çalışma Isparta'da evli ya da daha önce evlenmiş kadınlarda yaşam boyu ve son bir yıl içinde ev içi şiddetin yaygınlığını, türlerini ve ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla gerçekleştirildi.

#### Gereç ve Yöntem

Kesitsel ve toplum tabanlı bu çalışmada; 662 kadınla yüz yüze görüşme yöntemi ve anket kullanılarak veriler toplanmıştır. Analizler ki-kare testi ve lojistik regresyon analizleri kullanılarak yapılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### Bulgular

Kadınların %22,2'si geçmişte şiddete maruz kalmıştı. Yüzde 54,4'ü evlendikten sonra, %29,3'ü hem evlenmeden önce hem de evlendikten sonra şiddet görmüştü. Kadınların %3,5'i son bir yıl içinde şiddet gör-

müştü. Geçmişte, yaşamın herhangi bir döneminde, aile içi şiddete uğrama durumu; ilçe/köy'de ikamet edenlerde 2,0 kat (%95 GA=1,3-3,0;  $p<0,01$ ); ayrılmış/eşi ölmüş olanlarda 3,5 kat (%95 GA=1,5-8,1;  $p<0,01$ ); eşinin başka eşi olduğunu belirtenlerde 3,8 kat (%95 GA=1,3-11,6;  $p<0,05$ ) ve 4 ve daha fazla çocuğu olanlarda 2,4 kat (%95 GA=1,1-5,0;  $p<0,01$ ) daha fazla görülmüştür. Son bir yıl içinde aile içi şiddete uğrama durumu; 4 ve daha fazla çocuğu olanlarda 5,2 kat (%95 GA=1,8-15,4;  $p<0,01$ ) daha fazla görülmüştür.

#### Sonuç

Bu çalışmada kadınların yaşam boyu ve son bir yılda maruz kaldıkları şiddet yaygınlığı Türkiye genelindeki çalışmalardan düşük bulundu. Ancak çalışmanın yapıldığı evrende ev içi şiddet olgusunun var ve devam ettiği bir gerçektir. Kadınlar sıklıkla evlendikten sonra ve partnerleri tarafından ve sıklıkla da fiziksel şiddete maruz kalmaktadır. Çok çocuk sahibi olmak ve erkeğin çok eşli olması kadının şiddet görmüş olma ihtimalini artıran önemli risk faktörleridir. Konuyla ilgili daha çok sosyolojik araştırmaya ve önleyici çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ev içi şiddet, evli kadınlar, Isparta, toplum tabanlı çalışma.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ersinuskun@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 06.10.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 02.02.2021

ORCID IDs of the authors: E.U. 0000-0001-6446-0186; A.Ç. 0000-0002-0267-6878;

P.E. 0000-0001-7367-7336; Y.S. 0000-0001-8059-7975; A.N.K. 0000-0003-2301-140X



## Abstract

### Objective

Violence against women is a major violation of human rights that remains important globally. Domestic violence against women is a multidimensional problem. Although individual, environmental and social factors are mentioned, it is difficult to determine the factors affecting the emergence.

### Aim

This study was carried out in Isparta to determine the prevalence, types and related factors of domestic violence in married or previously married women for lifetime and in the last year.

### Materials and Methods

In this cross-sectional and population-based study; data were collected using a questionnaire and face to face interviews with 662 women. Analyzes were made using chi-square test and logistic regression analysis. Statistical significance level was accepted as  $p < 0.05$ .

### Results

Twenty two point two percent of women had been subjected to violence in the past. Fifty four point four percent had been subjected to violence after getting married and 26.3% both before and after they got married. Three point five percent% of women had

been subjected to violence in the last year. For in the past, in any period of life, domestic violence was seen 2.0 times more common in those who resided in the district/village (%95 CI=1.3-3.0;  $p < 0.01$ ); 3.5 times more common in those who were separated/widowed (%95 CI=1.5-8.1;  $p < 0.01$ ); 3.8 times more common in those who stated that their spouse had another spouse (%95 CI=1.3-11.6;  $p < 0.05$ ) and 2.4 times more common in those with had 4 or more children (%95 CI=1.1-5.0;  $p < 0.01$ ). For in the last year. domestic violence was seen 5.2 times more common in those with had 4 or more children (%95 CI=1.8-15.4;  $p < 0.01$ ).

### Conclusion

In this study, lifetime and last year prevalence of violence experienced by women were lower than studies in Turkey. However, it is a fact that there is a phenomenon of domestic violence in the universe where the study is conducted and it continues. Women are often subjected to physical violence by their partners and more often after marriage. Having many children and being polygamy are important risk factors that increase the likelihood of a woman being subjected to violence. More sociological research and preventive studies are needed on the subject.

**Keywords:** Domestic violence, married women, Isparta, population-based study.

## Giriş

Kadının sosyal statüsünde belirleyici olan birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler arasında; kadının şiddet görme ile ilgili durumunun ne olduğu da yer almaktadır (1). Kadına yönelik şiddet, küresel düzeyde önemini koruyan, önemli bir insan hakları ihlalidir ve ne yazık ki tüm dünyada yaygın toplumsal bir sorun olarak süregelmektedir. Kadının toplumsal cinsiyete dayalı şiddete maruz kalmaya devam etmesi ülkemizin de önemli ve öncelikli sosyal sorunlarından birini oluşturmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) şiddeti; "sahip olunan güç ve erkin, kendine, başka bir kişiye, bir gruba veya bir topluma tehdit yoluyla veya kasıtlı uygulanması neticesinde, yaralanma, ölüm ve psikolojik zararlar sonuçlanan durum" olarak tanımlamaktadır (2). İstanbul Sözleşmesi olarak bilinen ve kadına yönelik şiddeti önleme konusunda ilk uluslararası insan hakları sözleşmesi olan, Kadınlara Yönelik Şiddet ve Aile İçi Şiddetin Önlenmesi ve Bunlarla Mücadeleye İlişkin

Avrupa Konseyi Sözleşmesi'nde şiddet insan hakları ihlali ve kadınlara yönelik ayrımcılığın bir biçimi olarak ele alınmış ve "ister kamusal ister özel alanda meydana gelsin, kadınlara fiziksel, cinsel, psikolojik veya ekonomik zarar veya ıstırap veren veya verebilecek olan toplumsal cinsiyete dayalı her türlü eylem ve bu eylemlerle tehdit etme, zorlama veya keyfi olarak özgürlükten yoksun bırakma anlamına gelir" şeklinde tanımlanmıştır (3). İngilizce literatürde geçen "domestic violence" ifadesinin karşılığı olarak Türkçe literatürde "aile içi şiddet" ifadesi daha yaygın olarak kullanılmakla birlikte; Kadına Yönelik Şiddetle Mücadele Ulusal Eylem Planı'nda "ev içi şiddet" şeklinde tanımlanmış ve "Ev içi şiddet: Aile içerisinde, aile birliğinde veya daha önceki veya şu anki eşler veya ebeveynler arasında meydana gelen, failin aynı evi şu an veya daha önce şiddet mağduruyla paylaşmış paylaşılmadığına bakılmaksızın fiziksel, cinsel, psikolojik ve ekonomik şiddetin bütün biçimleri" olarak kabul edilmiştir (4). Yukarıdaki tanım ve açıklamalardan anlaşıldığı üzere kadına yönelik şiddet yalnızca fiziksel şiddet değil, cinsel, psikolojik veya ekonomik şiddet şeklinde ola-

bilmektedir. Ulusal yazında ve araştırmalarda kadına yönelik şiddet fiziksel şiddet, psikolojik/duygusal şiddet, cinsel şiddet ve ekonomik şiddet şeklinde dört alt türde sınıflandırılmaktadır.

Bir sorunla mücadelede sorunun yaygınlığının bilinmesi, bu alanda yürütülen ya da yürütülecek olan politika ve programların değerlendirilmesi bakımından önemli bir başlangıçtır. Sağlık kuruluşları ve emniyet güçlerine yapılan başvuruların, tüm olgular içindeki payının düşük olduğu bilindiğinden, kadına yönelik ev içi şiddetin sıklığını belirlemeye yönelik toplum tabanlı saha araştırmalarının verileri şiddetin gerçek sıklığını ortaya koymak açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle ulusal ve uluslararası ölçekte kadına yönelik şiddetin yaygınlığını belirleyen çalışmalar yapılmış ve yayınlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı rapora göre; dünya çapında kadınların %35'i fiziksel ve/veya cinsel şiddete uğramaktadır. Bu rakam bazı ülke verilerinde %70'e kadar çıkabilmektedir (5). Avrupa Birliği (AB) üyesi otuz yakın ülkede 2014 yılında yapılan kapsamlı bir araştırmaya göre; her üç kadından birinin on beş yaşından itibaren fiziksel veya cinsel şiddete maruz kaldığı, son bir yıl içinde %8'inin şiddet gördüğü bildirilmiştir. Birleşmiş Milletlere göre gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kadınların yarısından fazlasına eşi/partneri tarafından fiziksel şiddet uygulanmaktadır. Türkiye'de 2008 yılında T.C. Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü'nün sorumluluğunda gerçekleştirilen ve 2009 yılında yayımlanan Kadına Yönelik Aile içi Şiddet Araştırması'nda (6) kadınların %39'unun hayatının herhangi bir döneminde, %10'unun ise son bir yıl içinde fiziksel şiddete maruz kaldığı, evli kadınların %15'inin yaşam boyu eşinden cinsel şiddet gördüğü belirlenmiştir. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı'nın yürütücüsü olduğu, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından gerçekleştirilen ve 2015 yılında yayımlanan Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması'nda, kadınların %36'sının fiziksel şiddete, %12'sinin ise cinsel şiddete hayatlarının herhangi bir döneminde maruz kaldığı belirlenmiştir (7). Aynı araştırmada kadınların %8'inin fiziksel şiddet, %5'inin cinsel şiddetle son bir yıl içinde karşılaştığı bildirilmiştir. Gerek dünya ve AB'de gerekse Türkiye'deki çalışmaların sonuçları kadına yönelik şiddetin yaygın bir sorun olarak devam ettiğini göstermektedir.

Kadın üzerinde şiddetin birçok olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Çoğunlukla psikolojik ve medikal sonuçlarıyla karşımıza çıkmakta, fiziksel olanlar bir süre sonra geçse bile psikolojik olarak kalıcı etkileri devam etmektedir. Fiziksel ve psikolojik şiddetin, kadının kendisini değersiz/yetersiz/beceriksiz hissetmesi, özsaygıda azalma ve korku gibi olumsuz etki-

leri olduğu, şiddet gören kadınların, daha çok fiziksel sağlık sorunları, depresyon ve kaygı sorunu yaşadıkları (8), psikolojik şiddetin bunlara ek olarak herhangi bir sorumluluk almama/alamama, duygusal ilişkilerde zorlanma, diğer bireylerle ilişki kurmada sorunlar yaşama, kişilik gelişiminde sorunlar, bedeniyle ilgili yanlış düşünceler, stresle ilişkili fiziksel şikayetler, intihar düşüncesi ve kendine bilerek zarar verme gibi olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir (9, 10).

Kadına yönelik ev içi şiddet çok boyutlu bir sorundur. Bireysel, çevresel ve toplumsal faktörlerden bahsedilse de ortaya çıkışı etkileyen faktörleri belirlemek zordur. Erken yaşta evlilik, kişilik bozuklukları, yoksulluk, çocuklukta şiddet görme ya da tanık olma, yakın çevrenin şiddeti olağan karşılaması hatta desteklemesi, geleneksel toplumsal cinsiyet kuralları şiddeti destekleyen durumlar bu faktörler arasında sayılmaktadır (11).

Bu çalışma Isparta'da evli ya da daha önce evlenmiş kadınlarda yaşam boyu ve son bir yıl içinde ev içi şiddetin yaygınlığını, türlerini ve ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla gerçekleştirildi.

## Gereç ve Yöntem

### Araştırmanın tipi, Evren ve Örnekleme

Kesitsel tipteki bu araştırma Isparta il genelinde evli kadınlarla yüz yüze görüşme yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın yapıldığı dönemde (Ocak- Eylül 2013) Isparta'da 15-49 yaş kadın nüfus 108.331 olup, evli kadın nüfusu tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli araştırmalarda kadına yönelik aile içi şiddet sıklığı %35-%45 arasında bildirilmekle birlikte, bu konuda ulusal düzeyde yapılmış son kapsamlı araştırmada fiziksel şiddet sıklığı %36 olarak bildirilmiştir (7). Örnek büyüklüğü; Epi Info StatCalc (Versiyon: 7.2.3.1) Programında beklenen prevalans %36, sapma %5, %95 Güven Aralığında (GA), desen etkisi 2 alınarak 708 olarak belirlenmiştir. Tabakalı, küme örnekleme ve basit rasgele örnekleme yöntemleri kullanılarak 662 kadına ulaşılmıştır (Ulaşma düzeyi %94,3).

Örnek seçimi için, öncelikle yaşanılan bölgeye (yerleşim yerine) göre (il merkezi, ilçe merkezi ve köy nüfuslarına göre) tabakalama yapılmıştır. Tabakadaki ağırlıklarına göre il merkezi, ilçe merkezi ve köylerden ulaşılması gereken örnek büyüklüğü sayıları belirlenmiştir. İl ve ilçe merkezinde sokaklar birer küme olarak kabul edilerek, il merkezinde her mahalleden (44 mahalle) basit rasgele örnekleme yöntemi ile belirlenen birer küme olmak üzere il merkezinden 44 küme, ilçe merkezlerinde yine her sokak bir küme ve her mahalleden birer küme olmak üzere 18 küme ve her ilçenin köyleri benzer şekilde kümelerle ayrılarak köylerden

18 küme olmak üzere, toplam 76 kümede örneğe ulaşılmıştır. Her yerleşim yerinde ulaşılabilecek kümelerin belirlenmesinde basit rasgele örnekleme yöntemi kullanıldı. Küme büyüklükleri 15-49 yaş evli olan 10 kadından (en az 9- en fazla 14) oluşmaktadır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri; son 6 aydır Isparta il sınırları içinde ikamet etmiş, kadın, evli ya da daha önce evlenmiş olmak ve araştırmaya katılmayı kabul etmektir. Dışlama kriteri; 6 aydan daha kısa süredir Isparta il sınırlarında yaşamak, hiç evlenmemiş olmak.

### Veri Toplama Araçları

Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan bir anket formu ile yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır. Anket, bağımsız değişkenler olan; ikamet edilen yer, göç durumu, yaş, eğitim durumu, medeni durum, aile yapısı, gelir düzeyi algısı, çalışma durumu, ilk evlilik yaşı, akraba evliliği yapmış olma durumu, eşinin başka bir eşinin daha olması durumu, eşinin yaşı, eşinin eğitim ve çalışma durumu, çocuk sahibi olma durumu, yaşayan çocuk sayısı, engelli çocuğa sahip olma, eşler arası yaş ve eğitim farkını sorgulayan sorularla, bağımlı değişken olan yaşam boyu ve son bir yıl içinde ev içi şiddet görme durumunu sorgulayan soruları içermektedir. Kadının geçmişte (yaşam boyu) ve son bir yıl içinde maruz kaldığı şiddetin türünü, zamanını ve kim tarafından uygulandığını sorgulayan sorulara da yer verilmiştir.

### Verilerin Değerlendirilmesi

Analizler bilgisayar ortamında, Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paket Programı olan SPSS 22.0 ile yapılmış, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde dağılımları verilmiştir. Bağımlı değişkenle bağımsız değişkenlerin ilişkisini değerlendirmede ki-kare testi ve çok değişkenli analiz olarak lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistik açıdan anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

Ki-kare testi yapılırken, hücrelerde gözlenen değerlerin beklenen değerleri sağlamadığı durumlarda, gruplar arasındaki fark Fisher'in kesin testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Lojistik modele tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan değişkenler alınmıştır. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanılmıştır. Bu testin istatistik anlamlılık bakımından  $p > 0,05$  olduğu durumlar öngörü durumu yüksek olan modeller olarak kabul edilmiştir (12). Sonuçlar Odds Oranı (Odds Ratio, OR) ve %95 GA ile verilmiştir.

### Etik

Araştırma Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak

yürütülmüştür. Araştırma öncesi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Etik Kurul Onayı (15.08.2012- 12.83 No'lu Karar) ve Isparta Valiliği'nden çalışma için izin alınmıştır. Anket öncesi araştırma grubuna çalışmanın amacı, elde edilecek verilerin bilimsel bir araştırmada kullanılacağı ve bireysel değerlendirme yapılmayacağı ile ilgili bilgiler verilerek, katılımcıların yazılı onamaları alınmıştır.

### Kısıtlılıklar

Bu araştırma Isparta il genelinde gerçekleştirildiğinden, araştırmada elde edilen sonuçlar Isparta'ya özgüdür ve ülke genelinden farklılıklar gösterebilir. Araştırma kesitsel tipte olduğundan, neden-sonuç ilişkisi açısından, kesitsel araştırmaların sahip olduğu kısıtlılıkları barındırmaktadır. Bu tür araştırmalarda sonuç ve etken eş zamanlı değerlendirildiğinden hangisinin önce geldiğini belirlemek bazı durumlarda güçleşebilmektedir. Nedenlilikle ilgili yorumlar bu kısıtlılık göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Ankette yer alan geçmişle ilgili bazı sorularda cevaplar hafıza faktörü nedeniyle araştırmaya katılan kadınlar tarafından eksik ya da yanlış hatırlanmış olabilir.

### Bulgular

#### Sosyodemografik Özellikler

Araştırma grubunun %52,4'ü (n=347) il merkezinde ikamet etmektedir. Yüzde 61,6'sı (n=408) 35 yaş ve üstünde, %47,6'sı (n=315) lise ve üstünde eğitim almıştır. Yüzde 92,9'u (n=615) halen evlidir ve %79,8'i (n=528) çekirdek ailede yaşamaktadır. Yüzde 28,2'si (n=187) gelir getiren bir işte çalışmaktadır ve %35,5'inin gelir düzeyi algısı iyi/çok-iyi düzeydedir (Tablo 1).

#### Evlilik ve Eşle İlgili Özellikler

Araştırma grubundaki kadınların %27,9'u (n=185) 18 yaş ve altındayken ilk evliliğini yapmıştır. Evliliklerin %19,9'u akraba evliliğidir ve % 87,2'sinde (n=577) erkek kadından büyüktür. Kadınların %62,8'inin (n=416) eşi ile arasındaki yaş farkı 5 yıl ya da daha azdır. Kadınların %91,8'i (n=608) çocuk sahibidir ve %5,6'sının 4 veya daha fazla çocuğu bulunmaktadır. Eşler arası eğitim farkı bakımından %7,6'sında (n=50) kadın erkekten daha fazla eğitilmiş iken, %29,8'inde (n=197) erkek kadından daha eğitilmiştir. Kadınların %2,3'ü eşinin başka bir eşinin daha olduğunu belirtmiştir (Tablo 2).

#### Ev İçi Şiddet Görme Durumu ile İlgili Özellikler

Kadınların %22,2'si (n=147) geçmişte (yaşam boyu) şiddete maruz kalmış, %54,4'ü evlendikten sonra, %29,3'ü hem evlenmeden önce hem de evlendikten

sonra şiddet görmüştür. Başka bir ifade ile hayatının herhangi bir döneminde şiddet görmüş olan kadınların %83,7'si (n=123) evlilik hayatı sırasında da şiddet görmüştür. Kadınların geçmişte maruz kaldığı şiddetin %74,1'i (n=109) fiziksel, %59,2'si (n=87) duygusal, %24,5'i (n=36) ekonomik, %6,8'i (n=10) cinsel şiddettir. Kadınlara geçmişte şiddet uygulayanların %82,3'ü (n=121) kadının partneridir (eşi ya da erkek arkadaşı). Şiddet türlerinden her ikisine (%6,6; n=44), üçüne (%2,7; n=18) ve dördüne (%0,8; n=5) birden maruz kalmış kadınlar bulunmaktadır.

Kadınların %3,5'i (n=23) son bir yıl içinde şiddet görmüştür. Maruz kalınan şiddetin %65,2'si (n=15) fiziksel, %56,5'i (n=13) duygusal, %21,7'si (n=5) ekonomik, %4,4'ü (n=1) cinsel şiddettir. Vakaların %95,7'sinde (n=22) şiddeti uygulayan kadının eşidir (Tablo 3).

Geçmişte ve son bir yıl içinde aile içi şiddete uğramış olma durumlarının kadınların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 1'de, evlilik ve eşle ilgili

özelliklere göre dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

İlçede yaşayanlar, ilköğretim ve altında eğitim almış olanlar, eşi ölmüş/ayrılmış olanlar, tek ebeveynli ailelerde yaşayanlar, gelir algısı kötü/orta olanlar arasında geçmişte şiddet görmüş olma sıklığı diğerlerinden yüksektir (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). Akraba evliliği yapmış olanlar, eşinin kendisinden başka bir eşi daha olduğunu ifade edenler, eşi 40 yaşın üstünde olanlar, eşi ilköğretim ve altında eğitim almış olanlar, 4 ve daha fazla çocuk sahibi olanlar arasında geçmişte şiddet görmüş olma düzeyi diğerlerinden yüksektir (sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$  ve  $p<0,01$ ).

İlçede yaşayanlar ve gelir algısı kötü/orta olanlar arasında son bir yıl içinde şiddet görmüş olma düzeyi diğerlerinden yüksektir (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,05$ ). Eşinin kendisinden başka bir eşi daha olduğunu ifade edenler ve 4 ve daha fazla çocuk sahibi olanlar arasında son bir yıl içinde şiddet görmüş olma düzeyi diğerlerinden yüksektir (sırasıyla  $p<0,05$  ve  $p<0,01$ ).

Tablo 1

Araştırma Grubunun Sosyo-demografik Özellikleri ve Ev İçi Şiddet Görme Durumunun Dağılımı

Özellikler	Sayı	%1	Ev İçi Şiddet Görme Durumu				
			Yaşam boyu		Son bir yıl içinde		
			Sayı	% <sup>2</sup>	Sayı	% <sup>2</sup>	
İkamet edilen yer	İl merkezi	347	52,4	54	15,6	7	2,0
	İlçe merkezi/Köy	315	47,6	93	29,5***	16	5,1*
Göç durumu	Göçle gelmiş	100	15,1	28	28,0	17	3,0
	Yerli	562	84,9	119	21,2	6	6,0
Yaş grubu	15-34	254	38,4	48	18,9	11	4,3
	35-49	408	61,6	99	24,3	12	2,9
Eğitim durumu	İlköğretim ve altı	347	52,4	95	27,4	14	4,0
	Lise ve üstü	315	47,6	52	16,5**	9	2,9
Medeni durum	Evli	615	92,9	123	20,0	20	3,3
	Eşi ölmüş/ayrılmış	47	7,1	24	51,1***	3	6,4
Aile yapısı	Çekirdek aile	528	79,8	104	19,7	18	3,4
	Geniş aile	112	16,9	31	27,7	4	3,6
	Tek ebeveynli aile	22	3,3	12	54,5***	1	4,5
Çalışma durumu	Çalışıyor	187	28,2	107	22,5	18	3,8
	Çalışmıyor	475	71,8	40	21,4	5	2,7
Gelir düzeyi algısı	Kötü/Orta	427	64,5	105	24,6	19	4,4
	İyi/Çok iyi	235	35,5	42	17,9*	4	1,7*
<b>Toplam</b>	<b>662</b>	<b>100,0</b>	<b>147</b>	<b>22,2</b>	<b>23</b>	<b>3,5</b>	

<sup>1</sup>Kolon yüzdesi, <sup>2</sup>Satır yüzdesi, \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$

Tablo 2

## Araştırma Grubunun Evlilik ve Eşle İlgili Özellikleri ve Ev İçi Şiddet Görme Durumunun Dağılımı

Özellikler		Sayı	% <sup>1</sup>	Ev İçi Şiddet Görme Durumu			
				Yaşam Boyu		Son bir yılda	
				Sayı	% <sup>2</sup>	Sayı	% <sup>2</sup>
İlk evlilik yaşı	18 yaş ve altı	185	27,9	47	25,4	9	4,9
	18 yaş üstü	477	72,1	100	21,0	14	2,9
Akraba evliliği	Yok	530	80,1	105	19,8	16	3,0
	Var	132	19,9	42	31,8**	7	5,3
Eşinin başka eşi olma durumu	Yok	647	97,7	138	21,3	21	3,2
	Var	15	2,3	9	60,0**	2	13,3*
Eşinin yaşı <sup>3</sup>	20-39	295	46,0	51	17,3	10	3,4
	40 ve üstü	347	54,0	88	25,4*	12	3,5
Eşinin eğitim durumu	İlköğretim ve altı	245	37,0	64	26,1	10	4,1
	Lise ve üstü	417	63,0	83	19,9*	13	3,1
Eşinin çalışma durumu	Çalışıyor	595	89,9	132	22,2	575	96,6
	Çalışmıyor	67	10,1	15	22,4	64	95,5
Çocuk sahibi olma durumu	Var	608	91,8	135	22,2	21	3,5
	Yok	54	8,2	12	22,2	2	3,7
Yaşayan çocuk sayısı <sup>4</sup>	1-3	574	94,4	120	20,9	16	2,8
	4 ve üstü	34	5,6	15	44,1**	5	14,7**
Engelli çocuğa sahip olma	Var	12	1,8	5	41,7	1	8,3
	Yok	650	98,2	142	21,8	22	3,4
Eşlerden yaşça büyük olan	Kadın büyük	21	3,1	3	14,3	0	0,0
	Aynı yaşta	64	9,7	18	28,1	1	1,6
	Erkek büyük	577	87,2	126	21,8	22	3,8
Eşler arası yaş farkı	Aynı/5 yıldan az	416	62,8	89	21,4	12	2,9
	5-10 yıl	202	30,5	49	24,3	10	5,0
	10 yıldan fazla	44	6,7	9	20,5	1	2,3
Eşler arası eğitim farkı	Kadın daha eğitilmiş	50	7,6	10	20,0	1	2,0
	Kadın ve erkek eşit	415	62,7	91	21,9	17	4,1
	Erkek daha eğitilmiş	197	29,8	46	23,4	5	2,5
<b>Toplam</b>	<b>662</b>	<b>100,0</b>	<b>147</b>	<b>22,2</b>	<b>23</b>	<b>3,5</b>	

<sup>1</sup>Kolon yüzdesi, <sup>2</sup>Satır yüzdesi, <sup>3</sup>eşi ölmüş 20 kadın hariç (n=642), <sup>4</sup>çocuğu olmayan 54 kadın hariç (n=608), \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

Tek değişkenli analizlerde geçmişte (yaşam boyu) ve son bir yıl içinde aile içi şiddet görme ile ilişkili bulunan değişkenler için ayrı ayrı oluşturulan çoklu regresyon modelleri uyumlu bulunmuş ve elde edilen sonuçlar Tablo 4'de sunulmuştur. Geçmişte aile içi şiddete uğrama durumu; ilçe/köy'de ikamet edenlerde il merkezinde ikamet edenlere göre 2,0 kat (%95 GA=1,3-3,0; p<0,01); ayrılmış/eşi ölmüş olanlarda evli olanlara

göre 3,5 kat (%95 GA=1,5-8,1; p<0,01); eşinin başka eşi olduğunu belirtenlerde, olmayanlara göre 3,8 kat (%95 GA=1,3-11,6; p<0,05) ve 4 ve daha fazla çocuğu olanlarda olmayanlara göre 2,4 kat (%95 GA=1,1-5,0; p<0,01) daha fazla görülmüştür. Son bir yıl içinde aile içi şiddete uğrama durumu; 4 ve daha fazla çocuğu olanlarda olmayanlara göre 5,2 kat (%95 GA=1,8-15,4; p<0,01) daha fazla görülmüştür.

Tablo 3

## Araştırma Grubunun Ev İçi Şiddet Görme Durumu İle İlgili Özellikleri

Özellikler	Sayı	%	
Yaşam boyu şiddet görme durumu <sup>1</sup> (Tüm grupta; n=662)	Şiddet görmüş	147	22,2
	Şiddet görmemiş	515	77,8
Şiddetin zamanı <sup>2</sup> (Geçmişte şiddet görenler arasında) (n=147)	Evlenmeden önce	24	16,3
	Evlendikten sonra	80	54,4
	Her iki dönemde de	43	29,3
Şiddetin türü <sup>2</sup> (Geçmişte şiddet görenler arasında) (n=147)	Fiziksel	109	74,1
	Duygusal	87	59,2
	Ekonomik	36	24,5
	Cinsel	10	6,8
Şiddeti uygulayan kişi <sup>2</sup> (Geçmişte şiddet görenler arasında) (n=147)	Partner (eş/erkek arkadaş)	121	82,3
	Kendi ailesinden (Anne/Baba/Kardeş vb.)	72	49,0
	Eşinin ailesinden (Kayın-baba/valide/ birader vb.)	10	6,8
	Diğer	7	4,8
Son bir yılda şiddet görme durumu <sup>1</sup> (Tüm grupta; n=662)	Şiddet görmüş	23	3,5
	Şiddet görmemiş	639	96,5
Şiddetin türü <sup>3</sup> (son bir yılda şiddet gören arasında) (n=23)	Fiziksel	15	65,2
	Duygusal	13	56,5
	Ekonomik	5	21,7
	Cinsel	1	4,3
Şiddeti uygulayan kişi <sup>3</sup> (son bir yılda şiddet görenler arasında) (n=23)	Partner (eş)	22	95,7
	Kendi ailesinden biri (Anne/Baba/Kardeş)	1	4,4
	Eşinin ailesinden biri (Kayınbaba/Kayınvalide/ Kayınbirader)	0	0,0
	Diğer	1	4,4

<sup>1</sup>Araştırma grubunda bulunan 662 kadın arasında.

<sup>2</sup>Yaşam boyu şiddet gören 147 kadın arasında; <sup>3</sup> Son bir yılda şiddet göre 23 kadın arasında hesaplanan yüzdelerdir. Bazı kadınlara birden fazla şiddet türü uygulanmış olduğundan ve şiddet bazı durumlarda birden fazla kişi tarafından uygulandığından yüzdeler toplamı %100,0'dan fazla olabilir.

## Tartışma

Bu çalışmada Akdeniz Bölgesi'nin iç-batı kesiminde yer alan Isparta ilinde evli kadınların yaşam boyu ve son bir yılda ev içi şiddete maruz kalma yaygınlığı belirlenmiş ve ilişkili faktörler incelenmiştir. Kadına yönelik şiddet, ne yazık ki Türkiye'de her zaman gündemin ön sıralarında yer almıştır. Son zamanlarda medyada yer alan kadın cinayetleri ile birlikte, İstanbul Sözleşmesi'nin uygulanması yönünde eylemler yapılmıştır. Kadına yönelik şiddetin önlenmesi amacıyla İstanbul'da imzaya açılan ilk uluslararası sözleşmeye, ilk imza koyan ve onaylayan Türkiye'de bu eylemler konunun halen sıcaklığını koruduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada evli/daha önce evlenmiş kadınların %22,2'sinin yaşam boyu, %3,5'inin son bir yıl içinde ev içi şiddete maruz kaldığı belirlenmiştir. Yaşam boyu fiziksel şiddet ise kadınların %16,5'inde görülmüştür. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı'nın yürütücülüğünde, Hacettepe Üniversitesi ile Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından yapılan son kapsamlı ulusal çalışmanın raporuna göre Türkiye genelinde kadınların %36'sı hayatının belli bir döneminde, fiziksel şiddete maruz kalmıştır (7). İki bin dokuz yılında yayımlanan benzer çalışmada bu sıklık %39 olarak tespit edilmiştir (6). Bu çalışmaların raporlarında kadınların son bir yıl içinde maruz kaldığı fiziksel şiddet yaygınlığı 2014'de %15, 2008'de %11 olarak belirlenmiştir (6,

Tablo 4

Araştırma Grubunun Yaşam Boyu ve Son Bir Yılda Ev İçi Şiddet Görme Durumlarını Etkileyen Etmenleri İnceleyen Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Modele alınan değişkenler	Ev içi şiddet görme durumu Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)	
	Yaşam Boyu	Son bir yılda
Yaşanılan yer (Referans=İl merkezi, Risk= ilçe/köy)	<b>2,0 (1,3-3,0)**</b>	2,4 (0,9-6,1)
Eğitim durumu ( Referans=Lise ve üstü, Risk=ilköğretim ve altı)	1,5 (0,9-2,4)	a
Medeni durum (Referans= Evli, Risk= Ayrılmış/eşi ölmüş)	<b>3,5 (1,5-8,1)**</b>	a
Aile tipi (Referans= Çekirdek aile/Geniş, Risk=Tek ebeveynli)	1,3 (0,4-4,2)	a
Gelir algısı (Referans=Çok iyi/iyi, Risk= Orta/Kötü)	1,4 (0,9-2,2)	2,7 (0,9-8,0)
Akraba evliliği (Referans=yok, Risk=var)	1,5 (0,9-2,3)	a
Eşinin başka eşi olma durumu (Referans= yok, Risk=var)	<b>3,8 (1,3-11,6)*</b>	4,6 (0,9-22,5)
Eşin yaşı (Referans= 39 ve altı, Risk=40 ve üstü)	1,4 (0,9-2,1)	a
Eşin eğitim durumu (Referans=Lise ve üstü, Risk=ilköğretim ve altı)	0,8 (0,5-1,3)	a
Çocuk sayısı (Referans=4 çocuk altı, Risk= 4 ve üstü)	<b>2,4 (1,1-5,0)**</b>	<b>5,2 (1,8-15,4)**</b>
Sabit	<b>0,088***</b>	<b>0,008***</b>
Uyarlanmış R <sup>2</sup> (Nagelkerke)	0,140	0,103
Model Uyumu (Hosmer-Lemeshow) p değeri	0,406	0,988

<sup>a</sup>Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunmadığından modele alınmamıştır.

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 a Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunmadığından modele alınmamıştır.

\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

7). Elli altı ilden veri toplanarak gerçekleştirilen diğer bir kapsamlı çalışmada, Türkiye genelinde kadınların %35'inin, doğu örnekleminde ise %40'ünün en az bir kez fiziksel şiddete maruz kalmış olduğu tespit edilmiştir (13). Kadın Danışma Merkezi tarafından dokuz merkezde yürütülmüş bir çalışmada ise; kadınların %48'inin fiziksel şiddete maruz kaldığı belirlenmiştir (14). Türkiye'de 2000 yılından sonra yapılan bölgesel çalışmalarda; kadınların hayatlarının herhangi bir döneminde maruz kaldıkları şiddet için tespit edilen yaygınlıklar; Edirne'de %61 (15), Sivas'ta %57 (16), yine Sivas'ta başka bir çalışmada %41 (17), Denizli'de %53 (18), İstanbul'da üç ayrı çalışmada %40, %44 ve %68 (19, 20, 21), Eskişehir'de %36 (22), başka bir çalışmada %43 (23) olarak bildirilmiştir. Evli kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada kadınların %41'inin fiziksel şiddete maruz kaldıkları belirlenmiştir (24). Yukarıda detayları verilen ve ulusal ve bölgesel çalışmalarda kadına yönelik şiddet yaygınlığı için %36-68 aralığında belirlenen değerlerdeki farklılıklar evren özelliklerinden kaynaklanabileceği gibi, araştırmanın yapıldığı zaman ve araştırmanın yönteminden de kaynaklanıyor olabilir. Bu araştırmanın sonucunda belirlenen evli/evlenmiş kadınlara yönelik ev içi şiddet sıklığı, yaşam boyu ve son bir yıl içinde maruz kalınan şiddet bakımından ulusal ve bölgesel çalışmalarda bildirilen değerlerden daha düşüktür. Bu durumun iki

sebebi olabilir. Birincisi; gerçekten Isparta'da kadınlar ev içi şiddete daha az maruz kalıyor olabilirler. Altınay ve Arat ulusal ölçekli kapsamlı çalışmalarında, doğu örneklemini ile batı örneklemini arasında şiddete maruz kalma bakımından farklılıklar olduğunu ve doğu örneklemindeki kadınların daha yüksek düzeyde şiddete uğradığını belirlemişlerdir (13). Isparta Akdeniz Bölgesi'nin ve Türkiye'nin iç batısında yer alan bir şehir olarak batının özelliklerini taşıdığından şiddet yaygınlığı düşük bulunmuş olabilir. İkinci neden; aslında var olan şiddet olgusu araştırmaya katılan kadınlar tarafından tam olarak dile getirilmemiş olabilir. Her ne kadar çalışmanın verileri toplanırken mahremiyete özen gösterilmiş, mümkün olduğunca kadınlarla yalnız görüşülmüş olsa da ev içi şiddet gibi bir olgunun paylaşılması kolay değildir. Ülkemizde evlilikte yaşanan sorunlar mahrem kabul edilmekte ve çok yakın kişilere dahi zor anlatılabilmektedir. Şiddete maruz kalan kadın da durumu söylemekten çekinmekte, yaşadığı olayın başkaları tarafından bilinmesini çoğu zaman istememekte, çevresi tarafından da sessiz kalması tavsiye edilmektedir (20). Isparta gibi halen geleneksel değerlerin hakim olduğu, orta ölçekli bir şehirde (25) yapılmış olan bu çalışmada araştırmaya katılan kadınlar şiddet olgusunu tam dile getirememiş olabilirler.

Bu araştırmada yaşam boyu ve son bir yıl içinde şid-

det görmüş kadınlara en çok partnerleri (eş/erkek arkadaşları) tarafından şiddet uygulandığı tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalar da şiddet içeren eylemlerin çoğunun kadınların yakın sosyal çevrelerindeki erkekler, genellikle de eş/partner ve eski eşler/partnerler tarafından uygulandığını göstermektedir.

Türkiye'de kadına yönelik şiddetin kökleri namus kavramına dayandırılmaktadır (26). Kadının ailesinin onaylamadığı biriyle duygusal bir ilişkiye girmesi, sevdiği kişiyle evden kaçması, evli bir kadının başka bir kişiyle birlikte olmak için kocasını terk etmesi, evlilik dışı ilişkiye girmesi ve hamile kalması gibi durumlar namus meselesi olmakta, böyle bir durumda toplum namus dayattığı ahlak kurallarına uymayan kadınların şiddet görmesi ya da cinayete kurban gitmesi meşru sayılmaktadır (26). Bu durumda fail doğal olarak kadının partneri olmaktadır.

Şiddet görme ile ilişkili bulunan değişkenler incelendiğinde; ilçe/köyde yaşayanlarda, ilköğretim ve altında eğitim alanlarda, ayrılmış/eşi ölmüş olanlarda, tek ebeveynli ailelerde yaşayanlarda, gelir algısı orta/kötü olanlarda, akraba evliliği yapmış olanlarda, eşinin başka bir eşinin daha olduğunu söyleyenlerde, eşi 40 yaş ve üstünde olanlarda, eşi ilköğretim ve altında eğitim almış olanlarda, 4 ve daha fazla çocuğu olanlarda hayatının herhangi bir döneminde şiddet görme yaygınlığı yüksek bulunmuştur. Ancak ileri analizlerde, ilçe/köyde ikamet etmenin, ayrılmış/eşi ölmüş olmanın, eşinin başka bir eşinin daha olması durumunun ve 4 ve üstünde çocuk sahibi olmanın yaşam boyu şiddet görmeye ilişkili anlamlı risk oluşturduğu belirlenmiştir.

ilçe/köyde ikamet edenlerin, il merkezine göre 2 kat daha fazla yaşam boyu şiddete maruz kaldıkları belirlenmiştir. Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet çalışmasının 2008 verilerinde (6) kırsal alanda yaşamın herhangi bir döneminde şiddet görme sıklığı %47 iken, kentte %40; 2014 verilerinde (7) bu rakamlar kırsalda %39 ve kentte %37 olarak bildirilmiştir ve her iki çalışmada da büyük farklılıklar olmamakla birlikte, şiddet olgularının görülme düzeyi kırsal alanda kente göre daha yüksektir. Bu çalışmanın sonuçları ulusal düzeyde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Ancak Altınay ve Arat çalışmalarında (13) kentte oturan kadınlarda ilçelere göre fiziksel şiddete maruz kalma düzeyinin yüksek olduğunu bulmuş ve bunu kentte oturan kadınların şiddeti daha kolay ifade edebiliyor olmasına ve farkındalıklarının yüksekliğine bağlamışlardır. Bu çalışmada ilçe ve köylerde kente göre daha yüksek düzeyde şiddet olgusuna rastlanmasının nedenleri; ülkemizde olduğu gibi çalışmanın yapıldığı Isparta'da da, özellikle kırsal kesimde belirginleşen, kadının toplumsal hayatında etkili ata-

erkil aile düzeni, erkeğin aile içindeki sorgulanamaz otoritesi ve kadının erkekten dayak yemesinin pek çok aile için kabul edilebilir bir durum olması olabilir (27).

Çalışmada ayrılmış/eşi ölmüş olan kadınlar evli olanlara göre 3,5 kat daha fazla şiddet görmüştür. Altınay ve Arat araştırmalarında (13) kocalarından boşanmış veya ayrılmış kadınlarda fiziksel şiddet deneyiminin %78 gibi oldukça yüksek düzeyde yaşandığını bildirmişlerdir. Türkiye'de hem 2009'da hem de 2015'de yayımlanmış olan Kadına Yönelik Şiddet çalışmalarında (6, 7) boşanmış ya da ayrı yaşayan kadınlarda (sırasıyla %73 ve %74), yaşamlarının bir döneminde fiziksel şiddet görme sıklığı evli kadınlardan (sırasıyla %38 ve %34) yaklaşık iki kat yüksektir. Buradan anlaşıldığı üzere, kadınların bir kısmı şiddet gördüğünde boşanma veya ayrılma yoluna gitmekte böylece erkekten uzaklaşmaktadır. Bu durumun bir diğer nedeni, sürmekte olan bir evlilikte yaşanan şiddetin dillendirilmesinin daha zor olması, başka bir ifade ile bitmiş bir birliktelikte yaşanmış şiddet olayının daha rahat ifade edilmiş olması olabilir.

Bu çalışmada kadınların %2,3'ü eşinin başka bir eşinin daha olduğunu belirtmiştir. Böyle bir durumda kadının hayatının herhangi bir döneminde şiddete maruz kalma düzeyi, ileri analizlerde anlamlı biçimde diğer kadınlardan 3,8 kat yüksek bulunmuştur. Birden fazla sayıda kadının evliliğe dahil olması ve bazen de bir üreme stratejisi olarak tanımlanan çokeşlilik (poligami) hangi koşulda olursa olsun ataerkil bir uygulamadır (28). Dünyada poligaminin en sık görüldüğü bölge Afrika olmak üzere, Ortadoğu ve Güney Asya'da da görülmekte ve erkek nüfusta %17-30 arasında rastlanmaktadır (29). Arap ülkelerindeki Müslüman erkek nüfusta %2-12 oranında olduğu bildirilmiştir (30). Türkiye'de 1924-25 yıllarında hakimden özel izin alma şartına bağlanan çok eşlilik, 17 Şubat 1926 yılında kabul edilen Medeni Kanun ile yasaklanmıştır (31). İki bin on sekiz yılına ait Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nda halen evli kadınların %2'sinin eşlerinin birden fazla eşi olduğu tespit edilmiştir (32). Çok eşliliğin Doğu Anadolu Bölgesi'nde ve sınır-ötesi veya sınır evliliklerinin yaygın olduğu Güneydoğu Anadolu Bölgesinde %10'a kadar yükseldiği bildirilmektedir (33, 34). Bu çalışmada eşinin başka bir eşi daha olduğunu ifade edebilen kadınların oranı Türkiye ortalamasıyla benzerdir. Çok eşliliğin, erkek çocuk arayışı, çocuk sayısını artırma, yeni akrabalıklar kurarak güç ve iktidarını pekiştirmek, kan davasını çözmek, ölen eşin erkek kardeşi ile evlenerek (levirat) bakıma ve ekonomik desteğe muhtaç kadını ve çocuklarının aile içinde kalmasını sağlamak, genç kadın değiş-tokuşu (berdel) yoluyla evlenme çağında olan ancak parası



olmayan erkeklerin evlenebilmesinin yolunu açmak, resmi olarak evlenme yaşına erişmemiş kızları kuma olarak "kayıt dışı" evlendirerek evlilik yaşına dair yasal engeli aşmak gibi birçok sebebi olduğu bildirilmektedir (35). Çok eşlilik ve bununla ilişkili aile içi ilişkiler kadının statüsünü önemli ölçüde belirleyen, etkileyen bir durumdur. Çok eşlilik ile kadın istismarının iç içe geçmiş kavramlar olarak karşımıza çıktığı, bu tür evliliklerde aile içi şiddetin daha yüksek düzeyde olduğu, fiziksel ve cinsel şiddete maruz kalmak, diğer eşin gördüğü şiddete tanık olmak ve bazen de kadınların birbirlerine şiddet uygulaması şeklinde durumların görülebildiği bildirilmektedir (35). Yasak olmasına rağmen ülkemizde hala çok eşlilik görülmektedir ve konunun üzerinde akademisyenlerce daha çok çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada 4 ve üstünde çocuk sahibi olan kadınların daha az çocuğu olan kadınlara göre 2,4 kat daha fazla yaşam boyu şiddet gördüğü belirlenmiştir. İleri analizlerde, son bir yılda görülen şiddet ile ilişkili tek parametre 4 ve üstünde çocuk sahibi olmak olarak belirlenmesi düşündürücüdür. Üstelik son bir yılda 4 ve üstünde çocuğa sahip kadınlar, olmayanlara göre 5,2 kat daha fazla şiddet görmüştür. Hem yaşam boyu için hem de son bir yıl içinde görülen şiddet ile ilişkili değişkenlerden Odds Oranı en yüksek parametre 4 ve üstünde çocuk sahibi olmaktır. Çalışmalar çok çocuklu ailelerde ev içi şiddetin daha yaygın olduğunu bildirmektedir (2, 36, 37). Bunun nedeni uzun süredir çok çocuğa sahip olmanın yarattığı stresin şiddet riskini artırma olasılığına bağlanmıştır. Şiddet gören kadın üreme sağlığı ve çocuk sahibi olma ile ilgili konularda fikrini kolayca paylaşamayacağından istemediği sayıda ve çok çocuk sahibi olmuş da olabilir. Bu çalışma kesitsel tipte bir araştırma olduğundan, risk faktörleri ve sonuç aynı anda incelenmiştir ve sonuçlar yorumlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Başka bir ifade ile çok çocuk sahibi olmak ev içi şiddeti ortaya çıkarmış olabileceği gibi, kadının ev içi şiddete maruz kalması çok sayıda çocuk sahibi olmasını da beraberinde getirmiş olabilir.

## Sonuç

Kadının statüsünün önemli belirleyicilerinden biri olan ev içi şiddet ile ilgili olarak, Isparta ilinde evli kadınlar da gerçekleştirilen toplum tabanlı bu çalışmada, kadınların yaşam boyu ve son bir yılda maruz kaldıkları şiddet yaygınlığı Türkiye genelindeki çalışmalardan düşük bulunsada çalışmanın yapıldığı evrende ev içi şiddet olgusunun var ve devam ettiği yadsınamaz. Kadınlar sıklıkla evlendikten sonra ve partnerleri tarafından ve sıklıkla da fiziksel şiddete maruz kalmıştır. Ancak duygusal şiddet yaygınlık olarak neredeyse

çok yakın değerlerle fiziksel şiddeti izlemektedir ve göz ardı edilemez düzeydedir. Yasal olmamasına rağmen birden fazla kadınla evlilik araştırma evreninde de mevcuttur ve bu durumda olan kadınlar daha çok ev içi şiddet görmüştür. Çok eşlilikle ilgili daha çok sosyolojik araştırmaya ve önleyici çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çok çocuk sahibi olmak kadının şiddet görmüş olma ihtimalini artıran bir risk faktörüdür. Kadının çocuk sayısı, başka bir ifade ile üreme sağlığı üzerindeki karar verebilme yetisi kadının statüsünün önemli belirleyicilerindedir. Kaç çocuk sahibi olacağına karar veremeyen kadının statüsü ev içi şiddetle birlikte daha fazla zarar görmektedir.

## Kaynaklar

1. Akın A. Kadının Statüsü ve Sağlığı İle İlgili Gerçekler. 1. Baskı. Ankara: T.C. Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü; 2008.
2. World Health Organization (WHO). World report on violence and health. Vol. 51, Geneva: WHO; 2002.
3. Kırbaş Canikoğlu S. Kadınlara Yönelik Şiddetin ve Ev İçi Şiddetin Önlenmesine Dair Ulusal ve Uluslararası Mevzuat (İstanbul Sözleşmesi ve 6284 Sayılı Kanun). Ankara Barosu Dergisi 2015; 3: 356-378.
4. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı. Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü. Kadına Yönelik Şiddetle Mücadele Ulusal Eylem Planı (2016-2020) . Ankara: Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü; 2016.
5. World Health Organization (WHO). Global and regional estimates of domestic violence: prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence. Geneva: WHO; 2013.
6. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması. Ankara: T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı; 2009.
7. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye'de Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet Araştırması. Ankara: T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı; 2015.
8. Hurwitz EJH, Gupta J, Liu R, Silverman JG, Raj A. Intimate partner violence associated with poor health outcomes in U.S. South Asian women. Journal of Immigrant and Minority Health 2006;8:251-61.
9. Uluocak Ş, Gökulu G, Bilir O, Karacık NE, Özbay D. Toplumsal Cinsiyet Eşitsizliği ve Kadına Yönelik Şiddet. Edirne: Paradigma Akademisi; 2014.
10. Akkaş İ, Uyanık Z. Kadına Yönelik Şiddet. Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2016;6(1):32-42.
11. Owen Korkut F, Owen DW. Kadına Yönelik Aile İçi Şiddet. In: Kadına Yönelik Aile İçi Şiddetle Mücadele Projesi. Ankara: T.C. Başbakanlık Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü; 2008. p. 21-36.
12. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Ankara: Omega Yayınları; 2011.
13. Altınay AG, Arat Y. Türkiye'de kadına yönelik şiddet. İstanbul: Punto Baskı Çözümleri; 2007.
14. Ayaz R, Çıra F, Kara İ. Kadın Danışma Merkezleri Ağı ve Kadına Yönelik Şiddet Veri Tabanı Oluşturma Projesi. Ankara: Kadın Dayanışma Vakfı, Dunet Baskı; 2007.
15. Sahin EM, Yetim D, Oyekcin DG. Rate of intimate partner violence against women and attitudes of women towards violence in Edirne Turkey. Cumhuriyet Medical Journal 2012;40(2):41-8.

16. Akyüz G, Kuğu N, Doğan O, Özdemir L. Bir psikiyatri polikliniğine başvuran evli kadın hastalarda aile içi şiddet, evlilik sorunları, başvuru yakınması ve psikiyatrik tanısı. *Yeni Symposium* 2002;40(2):41-48.
17. Güler N, Tel H, Özkan Tuncay F. Kadının Aile İçinde Yaşanan Şiddete Bakışı. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27 (2): 51 – 56.
18. Kocacık F. Ailede kadına yönelik şiddet: Denizli ili örneği. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi* 2009;6(2):24-43.
19. Hidiroğlu S, Topuzoğlu A, Ay P, Karavuş M. Kadın ve çocuklara karşı fiziksel şiddeti etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi: İstanbul'da sağlık ocağı tabanlı bir çalışma. *New/Yeni Symposium Journal* 2006;44:196-202.
20. Vatandaş C. Aile ve Şiddet: Türkiye'de Eşler Arası Şiddet. 1. Baskı. Ankara: Uyum Ajans; 2003.
21. Gencer MZ, Ağırman E, Arıca S. İstanbul İlinde Kadına Yönelik Şiddet Sıklığı ve Kadınların Şiddet Algısı. *Ahi Evran Medical Journal* 2019;3(1):18-25.
22. Ayrancı Ü, Günay Y, Ünlüoğlu İ (2002) Hamilelikte aile içi eş şiddeti: Birinci basamak sağlık kurumuna başvuran kadınlar arasında bir araştırma. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002;3:75-87.
23. Köşgeroğlu N, Ünsal A, Türe A, Çulha İ, Öz Z. Eskişehir'de Yaşayan Bir Grup Kadının Aile İçi Şiddete Maruziyet Durumları İle Sosyodemografik Özellikleri Arasındaki İlişki. *Eskişehir Osmaniye Üniwersitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2016;17(1): 83-94.
24. Mayda AS, Akkuş D. Ev kadınlarına yönelik aile içi şiddet. *Sağlık ve Toplum* 2003;13(4):51-58.
25. Çetin S. Dönüşüm sürecinin tarihi kent merkezleri üzerine etkileri: Isparta örneğinde bir inceleme. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2011;27(2):185-199.
26. Tezcan M. Türkiye'de töre cinayetleri. Ankara: Naturel Yayınları; 2003.
27. Unat NA. Türk toplumunda kadın. Ankara: Türk Siyasi Bilimler Derneği Yayınları; 1979.
28. Slonim-Nevo V, Al-Krenawi A (2006) Success and failure among polygamous families: the experience of wives, husbands, and children. *Fam Process* 45: 311-330.
29. Zeitze MK. Polygamy A Cross-cultural Analysis. New York: Berg Publishers; 2008.
30. Chamie J. Polygyny among Arabs. *Popul Stud* 1986; 40:55-66.
31. Cin H. İslam ve Osmanlı Hukukunda evlenme. Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Yayınları No:341. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 1974.
32. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, 2019.
33. Kaya M. Düünden bugüne çok eşlilik. 1. Baskı. Ankara: Çıra Yayınları; 2009.
34. Gücük S, Günher Arıca S, Akan Z, Arıca V, Alkan S. Van İlindeki Çok Eşlilik Oranları ve Etkileyen Faktörler: Kesitsel Çalışma. *J Kartal TR* 2010;XXI(3):127-133.
35. Yılmaz E, Tamam L, Bal U. Poligami ve Ruh Sağlığına Etkileri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2015; 7(2): 221-228.
36. Jejeebhoy SJ. Wife-beating in rural India: a husband's right? *Economic and Political Weekly* 1998; 33:855-862.
37. Martin SL, Tsui AO, Maitra K, Marinsaw R. Domestic violence in northern India. *American Journal of Epidemiology* 1999; 150:417-426.



## OXIDATIVE IMBALANCE IN AUTOIMMUNE LIVER DISEASE: EVALUATION OF OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS AND ISCHEMIA-MODIFIED ALBUMIN

OTOİMMÜN KARACİĞER HASTALIĞINDA OKSİDATİF DENGESİZLİK: OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DURUMUN VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İnanç KARAKOYUN<sup>1</sup>, Celal ULAŞOĞLU<sup>2</sup>, Fatma Demet ARSLAN<sup>1</sup>, Selin ONUR<sup>1</sup>, Veli İYİLİKÇİ<sup>1</sup>, Banu İŞBİLEN BAŞOK<sup>1</sup>, Ayfer ÇOLAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital, Department of Medical Biochemistry, Izmir, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Department of Gastroenterology, Istanbul, Turkey

**Cite this article as:** Karakoyun I, Ulasoglu C, Arslan FD, Onur S, Iyilicki V, Isbilen Basok B, Colak A. Oxidative Imbalance In Autoimmune Liver Disease: Evaluation Of Oxidant-Antioxidant Status And Ischemia-Modified Albumin. Med J SDU 2021; 28(1): 127-135.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışmada, otoimmün karaciğer hastalığında (AILD) belirteç olarak total antioksidan durum (TAS), oksidatif stres indeksi (OSI), total oksidan durum (TOS), iskemi modifiye albumin (IMA) ve iskemi modifiye albumin oranının (IMAR) yararları değerlendirildi.

#### Gereç ve Yöntem

Çalışma, 22'si otoimmün hepatit (AIH), 32'si primer biliyer kolanjit (PBC) ve 12'si AIH/PBC örtüşme sendromu olan toplam 66 AILD hastası ve 49 sağlıklı kontrol içermektedir. Serum TAS, TOS ve IMA düzeyleri analiz edildi. OSI, TOS/TAS olarak hesaplandı ve IMAR, IMA ve Alb'den türetildi.

#### Bulgular

Serum TAS, TOS, OSI, IMA ve IMAR değerleri AILD grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.004, <0.001, <0.001, <0.001 ve <0.001). AILD'nin öngörülmesi için TOS, IMA ve

IMAR'ın cut-off değerleri sırasıyla 4.1 µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> equiv./L, 0.522 absorbans ünitesi (ABSU) ve 0.520 ABSU'dur. TOS, IMA ve IMAR için alıcı işletim karakteristik eğrilerinin altındaki alan sırasıyla 0.760, 0.830 ve 0.858'dir.

#### Sonuç

Bulgularımız, AILD'de oksidatif stres varlığını ve ayrıntıda ilgili belirteçlerin yararını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Otoimmün karaciğer hastalığı, iskemi modifiye albumin, total antioksidan durum, total oksidan durum.

#### Abstract

#### Objective

Current study evaluated the utility of total antioxidant status (TAS), oxidative stress index (OSI), total oxidant status (TOS), ischemia-modified albumin (IMA), and ischemia-modified albumin ratio (IMAR) as markers in autoimmune liver disease (AILD).

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: inanckara70@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 20.05.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 09.09.2020

ORCID IDs of the authors: I.K. 0000-0002-7057-171X; C.U. 0000-0002-2104-6783;

F.D.A. 0000-0003-0766-0303; S.O. 0000-0002-4845-9203; V.İ. 0000-0003-1071-1263;

B.I.B. 0000-0002-1483-997X; A.C. 0000-0003-4910-0128.

## Material and Methods

The study included a total of 66 AILD patients, 22 with autoimmune hepatitis (AIH), 32 with primary biliary cholangitis (PBC), and 12 with AIH/PBC overlap syndrome, and 49 healthy controls. Serum TAS, TOS, and IMA levels were analyzed. OSI was calculated as TOS/TAS and IMAR was derived from IMA and Alb.

## Results

Serum TAS, OSI, TOS, IMA, and IMAR values were found to be significantly higher in the AILD group compared to controls ( $p=0.004$ ,  $<0.001$ ,  $<0.001$ ,  $<0.001$ , and  $<0.001$ , respectively). Cut-off values of TOS, IMA, and IMAR for the prediction of AILD were 4.1

$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equiv./L, 0.522 absorbance unit (ABSU), and 0.520 ABSU, respectively. Area under the receiver operating characteristic curves for TOS, IMA, and IMAR was 0.760, 0.830, and 0.858, respectively.

## Conclusion

Our findings demonstrated the presence of oxidative stress in AILD and the utility of the related markers for its differentiation.

**Keywords:** Autoimmune liver disease, ischemia-modified albumin, total antioxidant status, total oxidant status

## Introduction

Major autoimmune liver diseases (AILDs) are autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC), primary sclerosing cholangitis (PSC), and immunoglobulin G4 (IgG4)-related cholangitis (1,2). In addition to these major groups, some patients diagnosed with AILD exhibit signs characteristic of different AILD subtypes, which is referred to as overlap syndrome (3). AILD, which most commonly presents as AIH and PBC (4), is characterized by self-perpetuating inflammation of the liver with no recognized cause (5). Persistent liver damage seen in these chronic diseases causes sustained inflammation, proliferation of cells, and accumulation of extracellular matrix proteins from portal myofibroblasts and hepatic stellate cells. If left untreated, liver function loss and cirrhosis are inevitable (4,6). Diagnosis of AILD requires a combination of clinical, laboratory, and pathological criteria (7). However, there are no disease-specific clinical features, and autoantibodies are not disease-specific in many cases (8,9). Atypical liver histology also makes diagnosis difficult (10,11).

The pathophysiological processes triggering the progression from first autoimmune attack of AILD to the fibrosis development and eventually cirrhosis and liver failure have not been fully elucidated (12-14). Oxidative injury has been proposed to take part in the pathogenesis of acute and chronic forms of liver disease in animal models, as well as in chronic liver diseases (CLDs) in humans such as alcoholic liver disease and viral hepatitis (15-17). Not many studies have examined the presence of oxidative stress in the various subgroups of AILD and overlap syndrome, and these were limited to the evaluation of individual markers (18,19).

The current study aims to evaluate various parameters of antioxidant defense and oxidative damage in AILD to determine their relationship with the pathophysiology of the disease. For this purpose, we investigated total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI), ischemia-modified albumin (IMA), and ischemia-modified albumin ratio (IMAR) in AIH, PBC, and AIH/PBC overlap syndrome. As far as we know, our study presents the first analysis of TAS, TOS, OSI, IMA, and IMAR in AILD.

## Materials And Methods

### Subjects

A total of 66 AILD patients (22 with AIH, 32 with PBC, and 12 with AIH/PBC overlap syndrome) who were followed up in the AILD outpatient clinic of the Department of Gastroenterology were recruited. All participants were over 18 years of age and diagnosis was based on clinical, serological, endoscopic, and histological criteria. Those with other causes of hepatitis or cholestasis, hemochromatosis, or Wilson's disease were excluded from the study. Mean follow-up of the AIH, PBC, and AIH/PBC overlap syndrome patients were  $87.6 \pm 57.2$ ,  $140.5 \pm 90.1$ , and  $97.6 \pm 69.1$  months, respectively. Seven of the patients had family history of AILD and 10 patients had cirrhosis. Treatment regimens consisted of azathioprine and low-dose steroid therapy for AIH, ursodeoxycholic acid therapy for PBC, and azathioprine, low-dose steroid, and ursodeoxycholic acid therapy for AIH/PBC overlap syndrome. Treatment response was monitored by ensuring liver enzymes were within the reference ranges.

A control group consisting of 49 healthy age- and sex-matched individuals was also recruited. The in-

dividuals in the control group were not pregnant, had no known diseases such as chronic kidney disease, liver disease, cancer, or diabetes mellitus, and had no known history of chronic alcohol use.

Patients and controls did not take antioxidant supplements for at least two months prior to enrollment.

### Sample Collection And Preparation

The study protocol was approved by the local ethics committee and each participant provided written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki and the principles of Good Clinical Practice. A blood sample was collected from each participant into a clot-activating tube containing gel separator (Ref No: 367955; BD Vacutainer® SST II Advance tube, 5 mL, 13 x 100 mm, NJ, USA). Serum was separated by centrifugation for 10 minutes at 1,500 ×g within 1 hour of blood sampling. Serum specimens were aliquoted and stored at -80 °C until measurement of TAS, TOS, IMA, albumin (Alb), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), and 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D). TAS, TOS, IMA, and Alb levels were analyzed in both the AILD group and controls. In addition, LDH, ALP, AST, ALT, TBil, DBil, and 25(OH)D parameters were analyzed in the AILD group.

### Laboratory Assays

Serum Alb, LDH, ALP, AST, ALT, TBil, DBil, and 25(OH)D parameters were analyzed by an automated procedure (Architect C16000 clinical chemistry, and Architect i2000SR immunoassay, Abbott, IL, USA).

A method developed by Erel was implemented to determine serum TAS levels (20). According to this method, the most potent free radical, hydroxyl radical, is generated by mixing a solution of ferrous ion (reagent 1) with hydrogen peroxide (reagent 2) to create a Fenton reaction. The antioxidant effect of the analyzed specimen against the free radical reactions commenced by the produced hydroxyl radical is then measured.

Serum TOS levels were assessed using another method, also developed by Erel (21). Method is based on oxidation of ferrous ion to ferric ion by oxidants in the sample in a reaction medium containing abundant glycerol molecules that enhance the oxidation reaction. In the acidic medium, these ferric ions form a colored complex with xylenol orange that is measured spectrophotometrically to determine the overall amount of oxidant molecule present in the specimen. OSI was calculated as follows:  $OSI = (TOS / TAS) \times$

100. Calculation requires the conversion of TAS result unit from mmol Trolox equiv./L to  $\mu\text{mol Trolox equiv./L}$ . Serum IMA levels were analyzed spectrophotometrically at 470 nm using the cobalt-binding assay described by Bar-Or (22).

IMAR is used in order to eliminate the impact of albumin concentration on IMA results. In an attempt to correct the IMA values for serum albumin levels, the following formula was applied:  $(\text{individual serum Alb} / \text{median Alb in population}) \times \text{IMA value}$  (23).

### Statistical Analysis

The SPSS version 25 software package (SPSS Inc., Chicago, USA) was the software of choice for statistical analyses performed. Normality of the data distributions was analyzed using Shapiro–Wilk test. For normally distributed data, statistical differences between the groups were evaluated using parametric tests (independent-samples t-test); non-normally distributed data were evaluated with nonparametric tests (Mann–Whitney U). The results were given as mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range. Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses were performed to determine diagnostic cut-off values and their sensitivity, specificity, and area under curve (AUC) values. For normally distributed data, correlations were evaluated by Pearson's correlation coefficient; Spearman rank correlation coefficient was used for non-normally distributed data. A p value of <0.05 was considered significant.

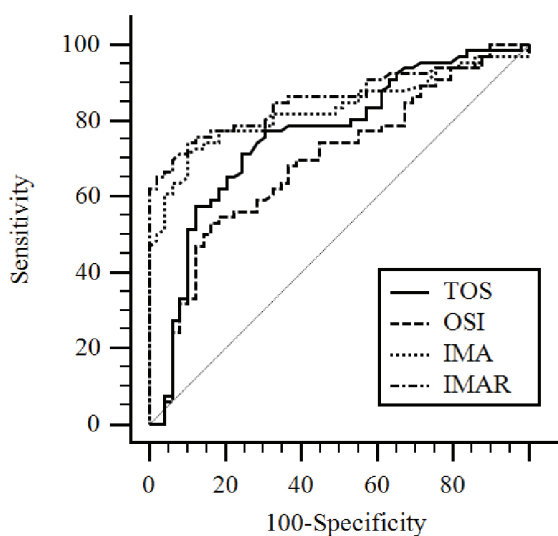
### Ethical Considerations

Local ethics committee approved the study (Resolution Number 2019/17-3, dated November 13, 2019).

### Results

Table 1 shows the demographic characteristics and oxidative stress/antioxidant status markers serum levels in the AILD and control groups. No significant difference was found in age or sex between the groups. Serum TAS, TOS, OSI, IMA, and IMAR levels were found to be significantly higher in the AILD group compared to controls.

Levels of oxidative stress/antioxidant markers in the AILD subgroups are presented in Table 2. TAS, TOS, OSI, IMA, and IMAR levels were significantly higher in the AIH and PBC subgroups compared to controls. TOS, IMA, and IMAR levels were significantly higher in AIH/PBC overlap syndrome than in controls. TAS and OSI values were also higher in patients with AIH/PBC overlap syndrome, but the differences were not significant.



**Figure 1**  
Receiver operating characteristic curves of total oxidative status (TOS), oxidative stress index (OSI), ischemia-modified albumin (IMA), and ischemia-modified albumin ratio (IMAR) to examine their discriminative value in the assessment of autoimmune liver disease.

Serum median LDH, ALP, AST, ALT, TBil, DBil, 25 (OH) D levels in the AILD group were 200.0 (183.0-225.0, IQR) U/L, 106.0 (72.8-157.8) U/L, 27.0 (20.3-35.0) U/L, 25.0 (18.3-38.8) U/L, 0.70 (0.50-1.00) mg/dL, 0.30 (0.20-0.40) mg/dL, and 18.1 (9.5-31.1) ng/mL, respectively. Correlations between serum oxidative stress markers and serum analytes are shown in Table 3. TOS and OSI were correlated with LDH. IMA was correlated with ALP, AST, ALT, TBil, DBil, and 25(OH)D, while IMAR was correlated with ALP, AST, and DBil.

The diagnostic capacities of the oxidative stress markers were evaluated using ROC curve analysis (Figure 1). Based on the interpretation of AUC proposed by Hosmer and Lemeshow (24), AUC values indicated acceptable discrimination between AILD patients and healthy controls for TOS and excellent discrimination by IMA and IMAR. Cut-off values and diagnostic performance characteristics of TOS, OSI, IMA, and IMAR for the discrimination of AILD from the healthy controls are presented in Table 4. ROC curve analysis showed that the optimal cut-off values for the prediction of AILD were 4.1  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  equiv./L for TOS, 0.522 ABSU for IMA, and 0.520 ABSU for IMAR.

**Table 1**

Demographic characteristics and oxidative stress/antioxidant status marker levels in the AILD and control groups.

Parameter	AILD group (n=66)	Control group (n=49)	p
Age, years mean $\pm$ SD	56.2 $\pm$ 12.4	51.6 $\pm$ 12.5	0.054
Sex, F/M	59/7	43/6	1.000
<b>Primary diagnosis</b>			
Autoimmune Hepatitis, n (%)	22 (33.3)		
Primary Biliary Cholangitis, n (%)	32 (48.5)		
AIH/PBC Overlap Syndrome, n (%)	12 (18.2)		
TAS, mmol Trolox equiv./L mean $\pm$ SD	1.80 $\pm$ 0.20	1.68 $\pm$ 0.24	0.004
TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L median (IQR)	5.05 (4.04-6.73)	3.78 (3.09-4.15)	<0.001
OSI, arbitrary unit median (IQR)	0.29 (0.22-0.37)	0.22 (0.19-0.26)	<0.001
IMA, ABSU mean $\pm$ SD	0.575 $\pm$ 0.139	0.423 $\pm$ 0.084	<0.001
IMAR, ABSU median (IQR)	0.591 (0.516-0.645)	0.413 (0.367-0.491)	<0.001

Abbr: AILD, autoimmune liver disease; AIH, autoimmune hepatitis; PBC, primary biliary cholangitis; TAS, total anti-oxidative status; TOS, total oxidative status; OSI, oxidative stress index; IMA, ischemia-modified albumin; IMAR, ischemia-modified albumin ratio; ABSU, absorbance unit; SD, standard deviation; IQR, interquartile range (25th–75th percentile).

**Table 2** Oxidative stress/antioxidant status marker levels in the AILD subgroups and control group

Parameter	Autoimmune Hepatitis	Primary Biliary Cholangitis	AIH/PBC Overlap Syndrome	Control group	p
<b>TAS</b> , mmol Trolox equiv./L mean $\pm$ SD	1.83 $\pm$ 0.23	1.79 $\pm$ 0.20	1.76 $\pm$ 0.18	1.68 $\pm$ 0.24	0.012* 0.026† 0.288‡
<b>TOS</b> , $\mu$ mol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> equiv./L median (IQR)	4.92 (3.84-9.00)	5.14 (4.17-6.49)	5.06 (4.05-6.46)	3.78 (3.09-4.15)	0.001* <0.001† 0.006‡
<b>OSI</b> median (IQR)	0.24 (0.22-0.51)	0.31 (0.22-0.35)	0.28 (0.21-0.39)	0.22 (0.19-0.26)	0.022* 0.001† 0.053‡
<b>IMA</b> , ABSU mean $\pm$ SD	0.559 $\pm$ 0.131	0.590 $\pm$ 0.140	0.560 $\pm$ 0.159	0.423 $\pm$ 0.084	<0.001* <0.001† 0.013‡
<b>IMAR</b> , ABSU median (IQR)	0.582 (0.506-0.623)	0.600 (0.523-0.660)	0.553 (0.485-0.662)	0.413 (0.367-0.491)	<0.001* <0.001† <0.001‡

\*Autoimmune hepatitis vs. control group; †Primary biliary cholangitis vs. control group; ‡ AIH/PBC overlap syndrome vs. control group. Abbr: AILD, autoimmune liver disease; TAS, total anti-oxidative status; TOS, total oxidative status, OSI, oxidative stress index; IMA, ischemia-modified albumin; IMAR, ischemia-modified albumin ratio; ABSU, absorbance unit SD, standard deviation; IQR, interquartile range (25th–75th percentile).

**Table 3** Correlations between serum analytes and oxidative stress markers.

Parameter	TOS		OSI		IMA		IMAR	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>LDH</b>	0.302	0.003*	0.279	0.006*	0.103	0.317	0.118	0.253
<b>ALP</b>	0.080	0.402	0.460	0.629	0.280	0.003*	0.258	0.006*
<b>AST</b>	0.151	0.111	0.111	0.244	0.227	0.016*	0.200	0.034*
<b>ALT</b>	0.032	0.739	-0.003	0.976	0.190	0.044*	0.171	0.070
<b>TBil</b>	0.173	0.082	0.136	0.174	0.199	0.045*	0.171	0.086
<b>DBil</b>	0.085	0.403	0.039	0.705	0.336	0.001*	0.296	0.003*
<b>25(OH)D</b>	0.010	0.938	-0.007	0.959	-0.256	0.043*	-0.223	0.078

Abbr: TOS, total oxidative status, OSI, oxidative stress index; IMA, ischemia-modified albumin; IMAR, ischemia-modified albumin ratio; LDH, lactate dehydrogenase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TBil, total bilirubin; DBil, direct bilirubin; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D.

\*Statistically significant parameters (p<0.05).



Table 4

Cut-off values and diagnostic performance characteristics of oxidative stress markers in the differential diagnosis of the AILD group from healthy controls.

Parameter	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95% CI)	p value
TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L	>4.1	71.2	75.6	0.760 (0.671-0.834)	<0.001
OSI	>0.289	53.0	83.7	0.692 (0.599-0.775)	<0.001
IMA, ABSU	>0.522	71.2	89.8	0.830 (0.749-0.894)	<0.001
IMAR, ABSU	>0.520	74.2	89.8	0.858 (0.781-0.916)	<0.001

Abbr: AILD, autoimmune liver disease; TOS, total oxidative status, OSI, oxidative stress index; IMA, ischemia-modified albumin; IMAR, ischemia-modified albumin ratio; ABSU, absorbance unit; AUC, area under curve; CI, confidence interval.

## Discussion

The major finding from the present study is that oxidative stress markers were elevated in AILD patients. To our knowledge these are the first data on TAS, TOS, OSI, IMA, and IMAR in AILD.

Previous studies in patients with AILD investigated individual oxidative stress parameters such as GSH status and lipid peroxidation products, or accumulation of intrahepatic 3-nitrotyrosine (18,19,25,26). Pemberton et al. reported increased plasma and urine levels of 8-isoprostane, a lipid peroxidation marker, and increased plasma malondialdehyde, another lipid peroxidation marker, in type I AIH patients (18). In a study of 47 patients, Beyazit et al. determined that serum nitric oxide levels were associated with the histological severity of AIH (19). Similar to Pemberton's findings, Aboutwerat et al. also observed elevated urine and plasma 8-isoprostane and plasma malondialdehyde levels in 41 PBC patients (25). Although we evaluated different parameters in the present study, our conclusion was consistent with the studies above.

Reactive oxygen species (ROS) occur normally in all cells and tissues at relatively low levels, acting as messengers in signal transduction pathways and contributing to regulatory processes such as cell proliferation, oncogene expression, and calcium homeostasis (27). However, ROS are highly reactive molecules that overwhelm the antioxidant protective systems when produced in excess and consequently damage cell membranes, disturb mitochondrial function, modify expression of genes, lead to apoptosis or necrosis of liver cells, and promote hepatic fibrosis in CLDs (28,29). ROS can increase existing hepatic fibrosis by activating stellate cells in liver; furthermore, reactive nitrogen species (RNS) can promote apoptosis and hepatocyte loss. Subsequently, fresh ROS and RNS are produced by hepatocyte death, Kupffer cell acti-

vation, and the transformation of hepatic stellate cells to myofibroblasts, resulting in self-amplification loops (29). In the present study, the higher oxidative stress marker levels in AILD patient group compared to control group suggest that similar mechanisms may take place in AILD, the pathophysiology of which is still not fully understood.

As measuring the separate oxidant effect of each different molecule is impractical, we evaluated their cumulative oxidant effects using the TOS assay developed by Erel. This method, the main components of which are hydrogen peroxide and lipid hydroperoxide, is fast, easy, stable, reliable, sensitive, and has high linearity (21). TOS has been used as an oxidative stress marker in various pathologies ranging from active pulmonary tuberculosis to necrotizing enterocolitis (30,31). Our study is the first to investigate TOS in AILD and showed that AILD patients have higher TOS compared to healthy controls.

Previous studies have suggested that OSI, which was developed to more clearly define the imbalance between oxidants and antioxidants, may be a useful parameter in the determination of oxidative stress. Previous studies utilized OSI as a marker of oxidative stress and oxidant-antioxidant imbalance in patients with hepatitis B (32), as well as non-alcoholic fatty liver (NAFLD) (33), and experimental liver fibrosis (34). Like TOS, OSI has not been studied previously in AILD. Together with our TOS results, our findings of higher OSI in AILD patients support the role oxidative stress plays in AILD pathophysiology.

Conditions such as ischemia/hypoxia, acidosis, and free radicals result in ROS production which can reduce the ability of the albumin N-terminus to bind with transition metals such as cobalt. This modified albumin is referred to as IMA (35). In recent years, increased IMA levels have been reported in several

chronic illnesses such as diabetes, hyperlipidemia, chronic kidney disease, obesity, and especially ischemic heart disease (36,37,38,39). In addition, a few studies have investigated IMA levels in CLD. Cakir et al. evaluated IMA and IMAR in pediatric patients with CLD and reported that IMA levels were correlated with Child-Pugh criteria, disease severity, and liver fibrosis (40). Kumar et al. suggested that IMA could be used as a marker to evaluate disease severity and prognosis of CLD (41). We observed an increase in IMA in our AILD group consistent with those in TOS and OSI. As the IMA method is based on albumin binding of cobalt, we also calculated IMAR to avoid the effect of interindividual variations in albumin level on IMA results. As in other oxidative stress markers in this study, levels of IMAR were significantly higher in AILD patients.

The fact that all the oxidative stress markers we analyzed were high in AIH and PBC subgroups support the usefulness of TOS, OSI, IMA, and IMAR in differentiating these subgroups from the normal population. Our results suggest that only TOS, IMA, and IMAR can be used as markers in AIH/PBC overlap syndrome.

In the present study, TAS levels were found to be higher in AILD patients compared to controls. Some previous studies present TAS data that conflict with our results. Horoz et al. reported lower levels of TAS in patients with NAFLD compared to controls (42). Sen et al. detected no difference in TAS levels between controls and patients with inactive hepatitis B, whereas chronic hepatitis B patients had lower TAS than controls (43). However, other studies in the literature are consistent with the results of our research. Selek et al. reported that serum TAS concentrations were higher in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) in their study based on literature suggesting the role of free radicals in OCD (44). They suggested that this may be due to a reactive increase in defense mechanisms. Another argument is that antioxidants are not always the "good guys," which is supported by evidence of higher antioxidant levels in certain diseases, such as polycystic ovary syndrome (45). An alternative explanation is that TAS levels in our patients were influenced by their treatment regimens; for example, ursodeoxycholic acid has antioxidant properties.

We also determined that serum analytes used in the laboratory assessment of AILD were correlated with TOS, OSI, IMA, and IMAR. In addition, the negative correlation between 25(OH)D and IMA was also a noteworthy finding. Vitamin D deficiency plays a key role in many diseases ranging from cancer to auto-

immune disease, but very little is known with regards to the role of 25(OH)D in AILD (46). It has been proposed that 25(OH)D is associated with severe fibrosis and inflammation in AIH (47), and one of the mechanisms by which reduced 25(OH)D level may cause these consequences is elevated ROS levels. Findings related to 25(OH)D supplementation and reduced serum MDA levels in CLD also indicate the need for further research into the link between AILD, 25(OH)D, and oxidative stress (48).

In terms of the utility of oxidative stress markers to differentiate patients with AILD from the healthy population, we determined that a TOS value above 4.1 was an acceptable marker for AILD (AUC=0.760, 71.2% sensitivity, 75.6% specificity). Furthermore, IMA above 0.522 (AUC=0.830, 71.2% sensitivity, 89.8% specificity) and IMAR above 0.520 (AUC=0.858, 74.2% sensitivity, 89.8% specificity) were both excellent markers for AILD.

This study has certain limitations. Firstly, the AILD patient group was relatively small. In addition, our analysis was based on a single measurement instead of serial analyses, and LDH, ALP, AST, ALT, TBil, DBil, and 25(OH)D were assessed only in the AILD group.

## Conclusion

Consequently, we present the first evaluation of TAS, TOS, OSI, IMA, and IMAR in AILD. Our findings demonstrated the presence of oxidative stress in AILD and the usefulness of these parameters as markers for the differentiation of these patients.

## References

1. Floreani A, De Martin S, Secchi MF, Cazzagon N. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *European Journal of Internal Medicine* 2019;59:1-7.
2. Hong-Ying Pan, Yi-Ning Dai, Ji-Na Zheng, Ke-Qing Shi, Sven Van Poucke, Hai Zou, et al. National incidence of autoimmune liver diseases and its relationship with the human development index. *Oncotarget* 2016;7(29):46273-282.
3. Nayagam JS, Miquel R, Joshi D. Overlap Syndrome with Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *European Medical Journal Hepatology* 2019;7(1):95-104.
4. Liberal R, Grant CR. Cirrhosis and autoimmune liver disease: Current understanding. *World Journal of Gastroenterology* 2016;8(28):1157-68.
5. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2009;25:215-22.
6. Penz-Österreicher M, Österreicher CH, Trauner M. Fibrosis in autoimmune and cholestatic liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011;25(2):245-58.
7. Moreira RK, Revetta F, Koehler E, Washington MK. Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16(4):453-7.
8. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune

- liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:3374-87.
9. Czaja AJ. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2010;55(8):2144-61.
  10. Zen Y, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. Hepatic centrilobular zonal necrosis with positive antinuclear antibody: a unique subtype or early disease of autoimmune hepatitis? *Human Pathology* 2007;38:1669-75.
  11. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Takaguchi K, et al. Clinical features of Japanese type 1 autoimmune hepatitis patients with zone III necrosis. *Hepatology Research* 2007;37:801-5.
  12. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, et al. Review article: autoimmune hepatitis – its aetiopathogenesis, clinical features, diagnosis and management. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2013;38:887-913.
  13. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
  14. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
  15. Ramachandran A, Jaeschke H. Oxidative Stress and Acute Hepatic Injury. *Current Opinion in Toxicology* 2018;7:17-21.
  16. Ljubuncic P, Tann Z, Bomzon A. Evidence of a systemic phenomenon for oxidative stress in cholestatic liver disease. *Gut* 2000;47:710-6.
  17. Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005;65(17):2445-61.
  18. Pemberton PW, Aboutwerat A, Smith A, Burrows PC, McMahon RF, Warnes TW. Oxidant stress in type I autoimmune hepatitis: the link between necroinflammation and fibrogenesis? *Biochimica et Biophysica Acta* 2004;1689:182-9.
  19. Beyazit Y, Efe C, Tanoglu A, Purnak T, Sayilir A, Taskiran I, et al. Nitric oxide is a potential mediator of hepatic inflammation and fibrogenesis in autoimmune hepatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2015;50(2):204-10.
  20. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry* 2004;37:277-85.
  21. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* 2005;38:1103-11.
  22. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *The Journal of Emergency Medicine* 2000;19:311-5.
  23. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2007;45(2):261-2.
  24. Hosmer DW and Lemeshow S. *Assessing the Fit of the Model in Applied Logistic Regression* NY, John Wiley & sons 2000, 160-164.
  25. Aboutwerat A, Pemberton PW, Smith A, Burrows PC, McMahon RF, Jain SK, et al. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2003;1637: 142-50.
  26. Sanz-Cameno P, Medina J, García-Buey L, García-Sánchez A, Borque MJ, Martín-Vílchez S, et al. Enhanced intrahepatic inducible nitric oxide synthase expression and nitrotyrosine accumulation in primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 2002;37:723-9.
  27. Sirmatel O, Sert C, Sirmatel F, Selek S, Yokus B. Total antioxidant capacity, total oxidant status and oxidative stress index in the men exposed to 1.5 T static magnetic field. *General Physiology and Biophysics* 2007;26(2):86-90.
  28. Baser H, Can U, Baser S, Hidayetoglu BT, Aslan U, Buyuktorun I, et al. Serum total oxidant/anti-oxidant status, ischemia-modified albumin and oxidized-low density lipoprotein levels in patients with vitamin D deficiency. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2015;59(4):318-24.
  29. Czaja AJ. Nature and Implications of Oxidative and Nitrosative Stresses in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2016;61(10):2784-803.
  30. Selek S, Cosar N, Kocyigit A, Erel O, Aksoy N, Gencer M, et al. PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis. *Clinical Biochemistry* 2008;41(3):140-4.
  31. Aydemir C, Dilli D, Uras N, Ulu HO, Oguz SS, Erdeve O, et al. Total oxidant status and oxidative stress are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 2011; 46(11):2096-100.
  32. H Karsen, I Binici, M Sunnetcioglu, Al Baran, MR Ceylan, Selek S, et al. Association of paraoxonase activity and atherosclerosis in patients with chronic hepatitis B. *African Health Sciences* 2012;12(2):114-8.
  33. Pirgon Ö, Bilgin H, Çekmez F, Kurku H, Dündar BN. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2013;5(1):33-9.
  34. Demiroren K, Dogan Y, Kocamaz H, Ozercan IH, Ilhan S, Ustundag B, et al. Protective effects of L-carnitine, N-acetylcysteine and genistein in an experimental model of liver fibrosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2014;38(1):63-72.
  35. Bilgili S, Bozkaya G, Tütüncüler FK, Akşit M, Yavuz M. Investigation of ischemia modified albumin levels in iron deficiency anemia. *Turkish Journal of Biochemistry* 2017; 42(3):259-64.
  36. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, Da Silva DB, Becker AM, Coelho AC, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry* 2010;43:450-4.
  37. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emergency Medicine Journal* 2004;21:29-34.
  38. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clinical Biochemistry* 2009;42:666-71.
  39. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MM, da Silva JE. Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2008;22:1-5.
  40. Cakir M, Karahan SC, Mentese A, Sag E, Cobanoglu U, Polat TB, et al. Ischemia-Modified Albumin Levels in Children with Chronic Liver Disease. *Gut Liver* 2012;6(1):92-7.
  41. Kumar PA, Subramanian K. The Role of Ischemia Modified Albumin as a Biomarker in Patients with Chronic Liver Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2016; 10(3):BC09-BC12.
  42. Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Sabuncu T, Aslan M, Sarifakiogullari S, et al. Measurement of the total antioxidant response using a novel automated method in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterology* 2005;5:35.
  43. Şen V, Uluca Ü, Ece A, Kaplan İ, Bozkurt F, Aktar F, et al. Serum prolidase activity and oxidant-antioxidant status in children with chronic hepatitis B virus infection. *Italian Journal of Pediatrics* 2014;40:95.
  44. Selek S, Herken H, Bulut M, Ceylan MF, Celik H, Savas HA, et al. Oxidative imbalance in obsessive compulsive disorder patients: a total evaluation of oxidant-antioxidant status. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32(2):487-91.

45. Verit FF, Erel O, Kocyigit A. Association of increased total anti-oxidant capacity and anovulation in nonobese infertile patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2007;88(2):418-24.
46. Smyk DS, Orfanidou T, Invernizzi P, Bogdanos DP, Lenzi M. Vitamin D in autoimmune liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2013;37(5):535-45.
47. Efe C, Kav T, Aydin C, Cengiz M, Imga NN, Purnak T, et al. Low serum vitamin D levels are associated with severe histological features and poor response to therapy in patients with autoimmune hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 2014;59(12):3035-42.
48. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine* 2014;47(1):70-80.



## BİR TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ BÖLGESİNDE NİKOTİN BAĞIMLILIĞI VE ETKİLİ FAKTÖRLER

### NICOTINE ADDICTION AND INFLUENCING FACTORS IN A COMMUNITY HEALTH CENTER DISTRICT

Burcu KORKUT<sup>1</sup>, Nergiz SEVİNÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Karabük Toplum Sağlığı Merkezi, Karabük

<sup>2</sup>Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Karabük

**Cite this article as:** Korkut B, Sevinç N. Nicotine Addiction And Influencing Factors In A Community Health Center District. Med J SDU 2021; 28(1): 137-143.

#### Öz

#### Amaç

Bu çalışmada “Bir Toplum Sağlığı Merkezi Bölgesinde Nikotin Bağımlılığı ve Etkili Faktörler Projesi” kapsamında altı aylık süreçte Karabük Toplum Sağlığı Merkezinde (TSM) yapılan araştırmanın sonuçları, nikotin bağımlılık düzeyleri ve bağımlılık üzerinde etkili faktörler incelenmiştir.

#### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Kasım-2019 ve Nisan-2020 yılları arasında altı aylık süreçte Karabük Toplum Sağlığı Merkezinde (TSM) yürütülmüştür. Çalışmaya 302 kişi katılmıştır. Bireylere başvuru esnasında bazı sosyodemografik özelliklerini, araştıran bir anket ve Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (FNBT) uygulanmıştır. Elde edilen toplam puanlara göre nikotin bağımlılık düzeyi, düşük (0-3 puan), orta (4-6 puan) ve yüksek ( $\geq 7$  puan) şeklinde üç grupta derecelendirilmiştir. Anketlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama ve standart sapma, sayımla elde edilen veriler için sayı ve yüzde dağılımları verilmiştir. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Ölçüm değerleri korelasyon Pearson Korelasyon testi ile incelenmiştir. İstatistiksel

anlamlılık düzeyi %95 güven aralığı ve %5 hata payı dikkate alınarak  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### Bulgular

Araştırma grubunun yaş ortalaması  $39.7 \pm 12.2$  yıldır ve %61.6’sı (n:186) erkektir. Fagerstrom testi sonuçlarına göre, sigara içenlerin %70.9’u 5 ve üzerinde puan almıştır. Erkek ve kadın bireyler arasında nikotin bağımlılık şiddeti açısından, erkeklerde bağımlılık düzeyi rakamsal olarak yüksek olmakla birlikte, istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bekar kişilerdeki orta ve yüksek düzeydeki bağımlılık oranının (%90.6) evli kişilerdeki bağımlılık oranına göre (%77.9) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Eğitim durumu yüksek kişilerde sigara bağımlılık düzeyinin istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte, sayısal olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. İstatistiksel olmakla birlikte; hiç alkol kullanmayan gruptaki birey sayıları her üç bağımlılık düzeyinde de fazladır. Fagerstrom toplam skorunun BKİ ile pozitif yönde zayıf bir ilişkisi tespit edilmiştir.

#### Sonuç

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirildiğinde genel sosyodemografik özelliklerle birlikte günün ilk sigarası, sigara içme süresi, günlük sigara sayısı, sabah fazla sigara içme ve yatan hasta da olsa sigara içeceğini düşünme gibi faktörlerin bağımlılık seviyesine etki ettiği tespit edilmiştir.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dr.burcutezcan@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 03.10.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.02.2021

**ORCID IDs of the authors:** B.K. 0000-0002-0296-9144; N.S. 0000-0003-4763-1902

**Anahtar Kelimeler:** Bağımlılık, fagerström, nikotin, sigara

## Abstract

### Objective

In this study, the results of a six-month study conducted at the Karabük Community Health Center (TSM) within the scope of the "Nicotine Addiction and Effective Factors Project in a Community Health Center Region", nicotine addiction levels and factors affecting addiction were examined.

### Materials and Methods

This study was conducted in Karabük Community Health Center (TSM) for a period of six months between November-2019 and April-2020.302 people participated in the study. A questionnaire and the Fagerström Nicotine Dependence Test (FNBT) were applied to the individuals during their application. According to the total scores obtained, nicotine addiction level was graded in three groups as low (0-3 points), medium (4-6 points) and high (7 points). Statistical analysis of the data obtained from the surveys was performed using the Statistical Package for Social Sciences version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Mean and standard deviation are given for the variables obtained by measurement, and number and percentage distributions for the data obtained by counting. Pearson's chi-square test was used to compare qualitative variables between groups. Correlation of the measurement values was examined by

Pearson Correlation test. The statistical significance level was accepted as  $p < 0.05$ , considering the 95% confidence interval and 5% margin of error.

### Discussion

The average age of the study group is  $39.7 \pm 12.2$  years and 61.6% (n: 186) of them are male. According to the Fagerstrom test results, 70.9% of smokers got 5 or more points. In terms of the severity of nicotine addiction between males and females, although the addiction level in males is numerically higher, no statistically significant difference was found. It was observed that the middle and high level of dependency rate in single people (90.6%) was higher than the addiction rate in married people (77.9%). Although it was not statistically significant, the level of cigarette addiction was found to be numerically lower in individuals with a high level of education. Although not statistically; The number of individuals in the group that does not use alcohol is high in all three addiction levels. A weak positive correlation of Fagestrom total score with BMI was detected.

### Results

When the findings obtained in the study were evaluated, it was determined that factors such as the first cigarette of the day, the duration of smoking, the number of daily cigarettes, excessive smoking in the morning, and the thought of smoking, even if it was an inpatient, had an effect on the level of addiction.

**Keywords:** Addiction, fagerstrom, nicotine, cigarette

## Giriş

Tütün, günümüzde tek başına dünyadaki önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tahminlerine göre, sigara içiminin devam etmesi durumunda, içinde bulunduğumuz yüzyılda bir milyar insanın yaşamı tehdit altına girecektir (1). Sigara içme alışkanlığı Türkiye'de giderek artmakta olup; 18 yaş üzeri erişkinlerde sigara içme oranı erkeklerde %52 bayanlarda %17 olarak bildirilmiştir (1). Tüm dünyada ve ülkemizde 15 yaşın üzerindeki nüfusun yaklaşık %45'inin ciddi derecede sigara bağımlısı olduğu varsayımı, sigara kullanımının özellikle genç nüfus açısından oldukça önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir (2). Tüketimi serbest olan standart sigaralar, tütün tüketiminin en yaygın şeklidir.

Alınan herhangi bir maddeye uzun süreli fiziksel ve ruhsal ihtiyaç duyan kişinin; hayatının kötüye gitmesi

şeklinde kendini gösteren madde kullanımı hastalığına madde bağımlılığı denilmektedir. Bu teşhisi yapmak için maddenin uzun süreli kullanımı, maddeye karşı tolerans gelişmesi, kaygı, titreme, uykusuzluk ve huzursuzluk gibi semptomlar için maddeye ihtiyaç duyulması gerekir (3). Aile yapısı, insan yaşamının kritik dönemleri, ekonomik koşullar, yaşananları unutmama isteği, yanlış rol model seçimi ve genetik faktörlerin bağımlılık düzeyinde etkili olduğu bilinmektedir (4).

Sigara dumanı toksik, sitotoksik veya kanserojen çok fazla molekül içerir (5,6). İçilen her sigara ile birlikte vücuda yaklaşık 2-3 mg nikotin ve 20-30 ml karbonmonoksit (CO) girer ki bu maddeler de bağımlılık oluşmasında en etkili faktörlerdir (7).

Nikotin, vazokonstrüktör etkisi ile dokulardaki kan akımını azaltarak; mikrovasküler tıkanmalara ve doku iskemisine yol açar. Karbonmonoksit de hücresel düzeyde oksijen transportunu bozar (8). Bağımlılık son-

rası karşılaşılan bu maddelerle uzun süreli maruziyet sonucunda ciddi sağlık sorunları yaşanmaktadır (9). Aynı zamanda nikotin bağımlılığı, birçok kronik hastalıkla da ilişkilidir (10).

Bu çalışma ile; kişilerin nikotin bağımlılık düzeylerini ve bağımlılık üzerine etkili faktörleri tespit etmek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma; Kasım-2019 Nisan-2020 yılları arasında altı aylık süreçte Karabük Toplum Sağlığı Merkezinde (TSM) yürütülmüştür. Karabük TSM sigara bırakma polikliniği, randevulu olarak çalışmakta olup; haftanın bir günü hasta kabul etmektedir. Bu dönemde ilgili polikliniğe randevulu olarak gelen ve çalışmaya katılmayı kendi isteği ile kabul eden hastalar dahil edilmiştir. 18 yaş altındaki hastalar ve yabancı uyruklu olanlar dışlanmıştır. Toplam başvuru sayısı 423 kişi olup; çalışma grubunda 302 kişi anketi yanıtlamıştır. Çalışmaya katılım oranı %71.39 olarak bulunmuştur.

Çalışma öncesi, T.C. Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurulundan 2019/6 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmanın yürütülmesi aşamasında; T.C. Karabük Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü tarafından (98024045-604.01.02) araştırma izni verilmiştir.

Bireylere başvuru esnasında bazı sosyodemografik özelliklerini araştıran bir anket uygulanmıştır. Çalışmada kullanılan Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi

(FNBT); ilk kez Fagerström tarafından 1978 yılında ortaya konmuş; 1991'de Heatherton ve ark.bugünkü şeklini vermiştir (11). Testin Türkçe geçerlilik güvenilirliği ise, Uysal ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (12). FNBT altı sorudan oluşmakta olup her soruya farklı puan verilmektedir. Elde edilen toplam puanlara göre nikotin bağımlılık düzeyi, düşük (0-3 puan), orta (4-6 puan) ve yüksek ( $\geq 7$  puan) şeklinde üç grupta derecelendirilmektedir.

Anketlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences version 24.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Ölçümle elde edilen değişkenler için ortalama ve standart sapma, sayımla elde edilen veriler için sayı ve yüzde dağılımları verilmiştir. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Ölçüm değerleri arasında korelasyon Pearson Korelasyon testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığı ve %5 hata payı dikkate alınarak  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Araştırma grubunun yaş ortalaması  $39.7 \pm 12.2$  yıldır ve %61.6'sı (n:186) erkektir. %73.2'si (n:221) il merkezinde, %25.2'si (n:76) ilçe merkezinde ikamet etmektedir. Evlilerin sıklığı %68.9 (n:208) iken, %35.4'ü (n:107) lise, %28.8'i (n:87) üniversite mezunudur. Çalışma öyküsü sorgulandığında %62.9'unun (n:190) çalıştığı görülmüştür. Tüm grubun iş kolu incelendiğinde %22.2'sinin (n:67) memur, %17.2'sinin (n:52) işçi, %43.0'ünün (n:130) serbest meslek sahibi

Tablo 1

Sigara kullananların Fagestrom skorları

Fagestrom Skoru	n	%	Kümülatif %
0	6	2.0	2.0
1	23	7.6	9.6
2	15	5.0	14.6
3	17	5.6	20.2
4	27	8.9	29.1
5	56	18.5	47.7
6	39	12.9	60.6
7	44	14.6	75.2
8	35	11.6	86.8
9	25	8.3	95.0
10	15	5.0	100.0
<b>Toplam</b>	<b>302</b>	<b>100.0</b>	



Tablo 2 Araştırma grubunun nikotin bağımlılık düzeylerine bazı özelliklerin etkisi

Değişken	Düşük bağımlı (n:255) n (%)	Orta bağımlı (n:145) n (%)	Yüksek bağımlı (n:62) n (%)	$\chi^2$	p
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	27 (23.3)	46 (39.7)	43 (37.1)	1.169	0.557
Erkek	34 (18.3)	76 (40.9)	76 (40.9)		
<b>Yaş</b>					
20 ve altı	3 (21.4)	7 (50.0)	4 (28.6)	2.193	0.975
21-30	13 (20.3)	27 (42.2)	24 (37.5)		
31-40	19 (20.9)	34 (37.4)	38 (41.8)		
41-50	17 (22.4)	30 (39.5)	29 (38.2)		
51 ve üzeri	9 (15.8)	24 (42.1)	119 (42.1)		
<b>Medeni durum</b>					
Evli	46 (22.1)	80 (38.5)	82 (39.4)	2.380	0.667
Bekar	13 (9.4)	39 (28.3)	86 (62.3)		
Boşanmış-dul	2 (25.0)	3 (37.5)	8 (37.5)		
<b>İkamet yeri</b>					
İl merkez	47 (21.3)	92 (41.6)	82 (37.1)	1.881	0.390
İlçe-köy-kasaba	14 (17.3)	30 (37.0)	37 (45.7)		
<b>Eğitim durumu</b>					
Lise öncesi	19 (19.4)	42 (42.9)	37 (37.8)	0.365	0.833
Lise ve sonrası	61 (20.6)	80 (39.2)	82 (40.2)		
<b>Çalışma durumu</b>					
Evet	39 (20.5)	78 (41.1)	73 (38.4)	0.207	0.902
Hayır	22 (19.6)	44 (39.3)	46 (41.1)		
<b>İş memnuniyeti</b>					
Evet	35 (20.2)	70 (40.5)	68 (39.3)	1.560	0.458
Hayır	5 (25.0)	10 (50.0)	5 (25.0)		
<b>Fazla Mesai</b>					
Evet	29 (21.3)	58 (42.6)	49 (36.0)	0.630	0.730
Hayır	11 (19.3)	22 (38.6)	24 (42.1)		
<b>İş kolu</b>					
Memur	15 (22.4)	28 (41.8)	24 (35.8)	2.447	0.654
İşçi	10 (19.2)	25 (48.1)	17 (32.7)		
Diğer	24 (18.5)	50 (38.5)	56 (43.1)		
<b>Ekonomik durum</b>					
Düşük	11 (16.7)	29 (43.9)	26 (39.4)	1.498	0.827
Orta	42 (22.0)	76 (39.8)	73 (38.2)		
İyi	8 (17.8)	17 (27.8)	20 (44.4)		
<b>Bakmakla yükümlü kişi sayısı</b>					
2 ve altında	29 (21.8)	58 (43.6)	46 (34.6)	2.310	0.315
2'nin üzerinde	32 (18.9)	64 (37.9)	73 (43.2)		
<b>Alkol</b>					
Hiç içmedim	51 (21.9)	97 (41.6)	85 (36.5)	4.037	0.113
Nadiren ve ara sıra	10 (14.5)	25 (36.2)	34 (49.3)		
<b>Kronik hastalık</b>					
Evet	22 (17.2)	51 (39.8)	55 (43.0)	1.731	0.421
Hayır	39 (22.4)	71 (40.8)	64 (36.8)		
<b>İlaç kullanımı</b>					
Evet	13 (13.5)	43 (44.8)	40 (41.7)	3.943	0.139
Hayır	48 (23.3)	79 (38.3)	79 (38.3)		
<b>Psikolojik hastalık</b>					
Evet	10 (17.2)	20 (34.5)	28 (48.3)	2.366	0.306
Hayır	51 (20.9)	102 (41.8)	91 (37.3)		
<b>Psikolojik destek</b>					
Evet	7 (15.6)	17 (37.8)	21 (46.7)	1.362	0.506
Hayır	54 (21.0)	105 (40.9)	98 (38.1)		
<b>Uyku sorunu</b>					
Evet	11 (24.5)	27 (35.5)	38 (50.0)	5.138	0.077
Hayır	50 (22.1)	95 (42.0)	81 (35.8)		

Pearson ki-kare testi

**Tablo 3** BKİ, Sistolik ve Diyastolik tansiyon değerlerinin Fagestrom toplam skoru ile ilişkisi

		Fagestrom toplam skoru	BKİ	Sistolik TA	Diyastolik TA
Fagestrom toplam skoru	R	1	.120*	.016	.012
	P		.038	.778	.832
BKİ	R	.120*	1	.333**	.319**
	P	.038		.000	.000
	N	302	302	301	301
Sistolik TA	R	.016	.333**	1	.724**
	p	.778	.000		.000
Diyastolik TA	r	.012	.319**	.724**	1
	p	.832	.000	.000	

\*. Pearson korelasyon testi, p&lt;0.05

**Tablo 4** Sigara içme zamanı, süresi, günlük içilen sigara sayısı, yasak olan yerlerde zorlanma durumu, sabah fazla sigara içme ve yatan hasta olsa da sigara içeceğini düşünmeye göre nikotin bağımlılığının dağılımı

Değişken	Düşük bağımlı (n:255) n (%)	Orta bağımlı (n:145) n (%)	Yüksek bağımlı (n:62) n (%)	X <sup>2</sup>	p
<b>Günün ilk sigarası</b>					
30 dak.ve altı	5 (2.5)	84 (41.4)	114 (56.2)	187.2	0.000
31-60 dak.	14 (29.2)	29 (60.4)	5 (10.4)		
61 dak. ve üzeri	42 (82.4)	9 (17.6)	0 (0.0)		
<b>Sigara içme süresi</b>					
25 yıl altı	51 (27.6)	82 (44.3)	52 (28.1)	30.123	0.000
25 yıl ve üzeri	10 (8.5)	40 (34.2)	67 (57.3)		
<b>Yasak olan yerlerde zorlanma</b>					
Evet	6 (3.3)	67 (36.6)	110 (60.1)	118.0	0.000
Hayır	55 (46.2)	55 (46.2)	9 (7.6)		
<b>Vazgeçemediği sigara</b>					
İlk sigara	20 (10.8)	68 (36.8)	97 (52.4)	42.9	0.000
Diğer	41 (35.0)	54 (46.2)	22 (18.8)		
<b>Sigara sayısı</b>					
31 ve üzeri	0 (0.0)	3 (7.5)	37 (92.5)	169.5	0.000
21-30 adet	3 (3.5)	31 (36.5)	51 (60.0)		
11-20 adet	25 (18.9)	76 (57.6)	31 (23.5)		
10 ve altında	33 (73.3)	12 (26.7)	0 (0.0)		
<b>Sabah fazla sigara içme</b>					
Evet	8 (5.6)	45 (31.7)	89 (62.7)	70.0	0.000
Hayır	53 (33.1)	77 (41.8)	30 (18.8)		
<b>Yatan hasta olsa da sigara içeceğini düşünme</b>					
Evet	13 (6.4)	82 (40.6)	107 (53.0)	85.7	0.000
Hayır	48 (48.0)	40 (40.0)	12 (12.0)		
	61 (20.2)	122 (40.4)	119 (39.4)		

olduğu görülmektedir. Çalışanların %68.9'u (n:131) fazla mesai yapmaktadır ve %89.5'i (n:170) işinden memnundur. Alkol durumu sorgulandığında %77.2'si (n:233) "hiç içmemiş" olduğunu belirtmiştir. Bakmakla yükümlü kişi sayısı "üç ve üzerinde" olanların oranı %71.5'dir (n:216). Kronik hastalığı olanların oranı %42.4 (n:128), düzenli ilaç kullananların oranı ise %31.8'dir (n:96). Grubun %25.2'si (n:76) uyku sorunu olduğunu, %19.2'si (n:45) psikolojik bir hastalığı olduğunu, bunların da 74,1'i (n:43) psikolojik destek aldığını belirtmiştir.

Grubun %61.3'ü (n:185) 25 yıldan az bir süredir sigara içtiğini, %43.7'si (n:132) 11-20 adet arası sigara içtiğini, %36.8'i (n:111) sabah kalktığında ilk beş dakika içinde sigara içtiğini, %60.6'sı (n:183) sigaranın yasak olduğu yerlerde zorlandığını, %61.3'ü (n:185) sabahki ilk sigarasından vazgeçmekten zorlanacağını ve %66.9'u (n:202) yatan hasta olsa dahi sigara içeceğini belirtmiştir. Ayrıca çalışma grubunun Fagerstrom testi sonuçlarının dağılımına bakıldığında, sigara içenlerin %70.9'unun 5 ve üzerinde puan aldığı görülmektedir (Tablo 1).

Bu bulgulara göre hesaplanan Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi sonuçlarına göre grubun %20.2'si (n:61) "düşük", %40.4'ü (n:122) "orta" ve %39.4'ü (n:119) "yüksek" bağımlılık göstermektedir. 25 yıl ve üzerinde sigara içme öyküsü olanların "yüksek bağımlı" olma oranı diğerlerine göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bağımsız değişkenlerin Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi sonuçlarına etkisi de Tablo 2'de sunulmuştur.

Çalışmada genel sosyodemografik veriler harici; vücut kütle indeksi (BKİ), sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin fagerstrom toplam skoru ile ilişkisi de araştırılmış olup; Fagestrom toplam skorunun BKİ ile pozitif yönde zayıf bir ilişkisi tespit edilmiştir. Tansiyon değerleri ile arasında anlamlı ( $p>0.05$ ) bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 3).

Sigara içme zamanı, süresi, günlük içilen sigara sayısı, yasak olan yerlerde zorlanma durumu, sabah fazla sigara içme ve yatan hasta olsa da sigara içeceğini düşünmek gibi faktörlerin de nikotin bağımlılığı üzerinde etkili olacağı düşünüldüğünden; bağımlılık düzeylerine göre bu değişkenlerin dağılımı da incelenmiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

## Tartışma

Sigara kullanıcılarında nikotin bağımlılığını etkileyen faktörler, bu bağımlılık ile başetmek için geliştirilecek sağlık politikaları açısından çok önemlidir (13). Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi, günümüzde yaygın

olarak kullanılan bir tanı koyma testidir. Temel ve ark. çalışmalarında, Fagerstrom Nikotin Bağımlılığı Testinden 5 ve üzerinde puan alanların daha yüksek oranda bağımlı kişilik özellikleri gösterdiğini bildirmişlerdir (14). Araştırılan çalışma grubunun Fagerstrom testi sonuçlarına göre, sigara içenlerin %70.9'unun orta ve yüksek düzeyde bağımlı oldukları tespit edilmiştir. Sigara bırakma başarısını etkileyen en önemli faktörlerden birisinin nikotin bağımlılık şiddeti olduğu (15) düşünüldüğünde, konunun önemi açıktır.

Sigara bırakma polikliniğine başvuran erkek ve kadın bireyler arasında nikotin bağımlılık şiddeti açısından, erkeklerde bağımlılık düzeyi rakamsal olarak yüksek olmakla birlikte, istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ülkemizde özellikle genç nüfus üzerinde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (16). Bu durum, son yıllarda kadınlar arasında sigara kullanımındaki hızlı artış ile ilişkilendirilmiştir. Kadınların fiziksel açıdan kullanılan maddelerin etkilerine daha açık olduğu, bu nedenle bağımlılığa daha yatkın oldukları da farklı bir çalışmada belirtilmektedir (17). Özellikle kadınlara yönelik koruyucu yöntemlerin geliştirilmesi, bu önemli sorunun önüne geçilebilmesi için gereklidir.

Yapılan çalışmada bekar kişilerdeki orta ve yüksek düzeydeki bağımlılık oranının (%90.6) evli kişilerdeki bağımlılık oranına göre (%77.9) daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, evli kişilerin sigara bırakma konusunda aile bireylerinde daha fazla destek aldıklarını ya da aile bireylerine zarar vermek istememelerinden dolayı daha az sigara içtiklerini düşündürmektedir. Wee ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da benzer bulgular elde edilmiş; ek olarak, evli olanların sigara bırakmada daha başarılı oldukları bildirmiştir (18).

Mevcut çalışmada, sigara karşıtı tutum ve davranışlarıyla topluma örnek olması beklenen, eğitim durumu yüksek devlet memuru statüsündeki kişilerde sigara bağımlılık düzeyinin istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte, sayısal olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu beklenen, toplum için olması gereken bir bulgudur. Literatürde ise; her iki grupta da sigara içme alışkanlıklarının oldukça yaygın olduğu ve sigara alışkanlığı açısından genel popülasyondan anlamlı farklılık saptanmadığını bildiren yayınlar da vardır (19).

Tüketimde genellikle birliktelik göstermesi nedeniyle; alkol tüketiminin fazla olduğu kişilerde sigara bağımlılığının da yüksek olması beklenmektedir. Literatürde bunu destekleyen, alkol kullanımı ile sigara içme isteğinin arttığı belirten çalışmalar da mevcuttur. (20). Mevcut çalışmada istatistiksel olmamakla birlikte; hiç

alkol kullanmayan gruptaki birey sayıları her üç bağımlılık düzeyinde de fazladır. Ülkemizde yapılmış farklı bir çalışma da bu bulguyu desteklemektedir (21). Bu durum ülkemizde sigara tüketiminin alkol tüketimine kıyasla çok daha fazla olduğunu göz önüne sermektedir.

Sigara bağımlılığının birçok psikiyatrik hastalık ile ilişkili olduğu farklı yayınlarda bildirilmektedir (22,23,24). Bu açıdan, çalışmada psikiyatrik semptomatoloji sorulanmamış; farklı olarak vücut kütle indeksi (BKİ), sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin fagerstrom toplam skoru ile ilişkisi araştırılmıştır. Fagerstrom toplam skorunun BKİ ile pozitif yönde zayıf bir ilişkisi tespit edilmiştir. Bu durum; kişilerin kilo kontrolü ve kişisel çekiciliği artırma gibi sosyal nedenlerden dolayı da sigara kullandıklarını düşündürmektedir.

Nikotin bağımlılığında etkili olduğu düşünülen günün ilk sigarası, sigara içme süresi, yasak olan yerlerde sigara içme konusunda zorlanma, kişilerin vazgeçemedikleri günün ilk sigarası, günlük sigara sayısı, sabah fazla sigara içme ve yatan hasta da olsa sigara içeceğini düşünmeye göre ayrı ayrı nikotin bağımlılık düzeyleri incelendiğinde; bağımlılık düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda hastaların sosyodemografik özellikleri ile nikotin bağımlılık düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olup içilen sigaranın miktar ve süresi ile nikotin bağımlılığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada; 25 paket/yıl ve üzerinde sigara içen kişilerin yüksek düzeyde bağımlı olma oranı diğer bireylere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Nikotin bağımlılığının VKİ ile pozitif yönde zayıf bir ilişkisi tespit edilirken, tansiyon arteriyel değerleri ile arasında bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların özellikle aile hekimleri tarafından birinci basamak sağlık muayeneleri yapılırken sigara içip içmeme durumları ve BKİ değerleri belirlenmeli, bu veriler dikkate alınarak kişiler bütüncül olarak değerlendirilmelidir. Diğer taraftan nikotin bağımlılığı ile ilgili eğitim vermek nikotin bağımlılığı ile mücadelede çok önemli bir yol olup öncelikle adölesan-genç erişkin dönemdeki bireylere ulaştırılmalı, sigaranın kronik hastalıkların gelişmesi üzerindeki olumsuz etkileri anlatılmalıdır.

## Kaynaklar

- World Health Organization. WHO Report On The Global Tobacco Epidemic, Brazil 2008.
- Bölükbaşı AEV, Öznur H, Ongel K. Ergenlerde Sigara Kullanım Yaygınlığı. 4th. International Health Science and Family Medicine Congress, Abstract Book p.171-172, İzmir, Türkiye 07-09. Şubat, 2019.
- Emirhan A, Pınarcı M, Ayhan D, Budak T. Madde ve Madde Kullanımında Görsel ve İşitsel Medyanın Rolü. Etik Kitapçık, Ankara, RTÜK-EGM Ortak Yayınları; 2007.
- Başkurt İ. Gençlik, Madde Bağımlılığı ve Korunma Yolları. Journal of Istanbul University Faculty of Theology 2012;0(8):88-92.
- Carbone D. Smoking and cancer. Am J Med 1992; 93(1A):13-7.
- Benowitz NL. Health and public policy implications of the "low yield" cigarette. N Eng J Med 1989;320:1619-21.
- Silverstein P. Smoking and wound healing. Am J Med 1992;93(1A):22-4.
- Rinker B. The evils of nicotine: an evidence-based guide to smoking and plastic surgery. Ann Plast Surg 2013;70(5):599-605.
- Guo NL, Tosun K, Horn K. Impact and interactions between smoking and traditional prognostic factors in lung cancer progression. Lung Cancer 2009;66(3):386-92.
- Er A, Bekir C, Nayır T, Aykent N, Ongel K. Ocular vasodynamic changes in adolescent smokers. Opsta Medicina 2009;15(3-4):126-32.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for nicotine dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. British Journal of Addiction 1991;86(9):1119-27.
- Uysal MA, Kadakal F, Karida C, Bayram, NG, Uysal Ö, Yılmaz V. Fagerstrom test for nicotine dependence: reliability in a Turkish sample and factor analysis. Tuberk Toraks 2004;52(2):115-21.
- Lee JE, Park EC, Chun SY, Park HK, Kim TH. Socio-demographic and clinical factors contributing to smoking cessation among men: a four-year follow up study of the Korean Health Panel Survey. BMC Public Health 2016;16(1):908.
- Temel A, Dilbaz N, Bayam G, Okay T, Şengül C. Bir eğitim hastanesinin sağlık personeline sigara alışkanlığı, bırakma sıklığı ve bağımlı kişilik özelliklerinin ilişkisi. Bağımlılık Dergisi 2004;5:16-22.
- Hyland A, Borland R, Li Q, Yong HH, McNeill A, Fong G et al. Individual-level predictors of cessation behaviours among participants in the International Tobacco Control Four Country Survey. Tob.Control 2006;15: 83-94.
- Kara S, Baş FY, Açıkalın C. Sigara içme davranışları ve etkili faktörler: Tıp ve Diş hekimliği fakültelerinin ilk ve son sınıf öğrencileri üzerinde çalışma. Smyrna Tıp Dergisi 2011;1(1):16-21.
- Canadian Centre on Substance Abuse & BC Centre for Excellence for Women's Health, Ottawa. Poole N, CA Dell. Girls, women and substance use 2005. <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2019-05/ccsa-011142-2005.pdf> internet adresinden 22.02.2020 tarihinde erişilmiştir.
- Wee LH, West R, Bulgiba A, Shahab L. Predictors of 3-month abstinence in smokers attending stop-smoking clinics in Malaysia. Nicotine & Tobacco Research 2011;13(2):151-6.
- Kocabaş A. Türkiye'de Sigara İçme Alışkanlığının Yaygınlığı ve Bazı Özellikleri. Solunum Hastalıkları 1994; 5:133-147.
- Sağlam L. Investigation of the results of a smoking cessation clinic and the factors associated with success. Turk J Med Sci 2012;42(3):515-22.
- Mergen H, Mergen BE, Tavlı V, Ongel K, Tan S. Assessment of smoking behaviours of 2509 Turkish university students and its correlates:a cross-sectional study. Tuberkuloz ve Toraks Dergisi 2011;59(2):126-31.
- Bush T, Richardson L, Katon W, Russo J, Lozano P, McCauley E et al. Anxiety and depressive disorders are associated with smoking in adolescents with asthma. Journal of Adolescent Health 2007;40(5): 425-32.
- Dierker L, Donny E. The role of psychiatric disorders in the relationship between cigarette smoking and DSM-IV nicotine dependence among young adults. Nicotine & Tobacco Research 2008;10(3): 439-46.
- Üçok A, Polat A, Bozkurt O, Meteris H. Cigarette smoking among patients with schizophrenia and bipolar disorders. Psychiatry and clinical neurosciences 2004;58(4): 434-7.



## SHAPING ABILITY OF RECIPROCATING SINGLE-FILE SYSTEMS IN SIMULATED CANALS: RECIPROC VERSUS RECIPROC BLUE

SİMÜLE EDİLMİŞ KANALLARDA RESİPROKAL TEK EĞE SİSTEMLERİN ŞEKİLLENDİRME YETENEKLERİ: RECİPROC VE RECİPROC BLUE

İrem ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Mukadder İnci BAŞER KOLCU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti AD

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi ve Bilişimi AD

**Cite this article as:** Çetinkaya İ, Başer Kolcu Mİ. Shaping Ability Of Reciprocating Single-File Systems In Simulated Canals: Reciproc Versus Reciproc Blue. Med J SDU 2021; 28(1): 145-150.

### Öz

#### Amaç

Simüle edilmiş rezin L-şekilli kurvatüre sahip kök kanallarında M-wire [Reciproc (VDW, Münih, Almanya)] ve mavi ısıl işlem görmüş [Reciproc Blue (VDW)] aletlerin kanal düzleşmesini karşılaştırmaktır.

#### Gereç ve Yöntem

45 ° kavslü ve 17 mm uzunluğunda (# 15-0.02 konik) toplam 26 simüle edilmiş L-şekilli kök kanalını taklit eden endo eğitim blokları iki gruba ayrıldı (n = 13). Tüm kanallar, üreticinin talimatlarına göre 25 nolu apikal boyutta hazırlandı. Enstrümantasyon öncesi ve sonrası dijital fotoğraflar üst üste karşılaştırılarak kanal kurvatüründeki düzleşme bir bilgisayar görüntüleme programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılımını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Kanal kurvatüründeki düzleşmeye göre iki grubu karşılaştırmak için bağımsız t-testi kullanıldı.

#### Bulgular

Şekillendirme sırasında hiçbir alette kırık gözlenmedi. Orijinal kanal kurvaürü iki grup arasında önemli bir farklılık olmaksızın iyi korudu. Şekillendirme süresi ile ilgili olarak, iki sistem arasında önemli bir fark elde edilmedi (P> 0.05).

#### Sonuç

Bu çalışmanın koşulları altında, aletlerin kullanımı güvenliydi ve tüm aletler orijinal kanal kurvatürünü çok iyi uyarak şekillendirmelerini sağladı. Mavi ısıl işlem görmüş veya görmemiş resiprokal hareket yapan eğelerin benzer hazırlık süresine ve kanal içi sıcaklıkta benzer şekillendirme yeteneklerine sahip olduğu ve kök kanal eğrilerini eşit derecede iyi koruduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Kanal kurvatürü, resiprokal hareket, simule kanal

#### Abstract

#### Objective

The aim was to compare the canal straightening of M-wire [Reciproc (VDW, Munich, Germany)] and blue-wire heat-treated [Reciproc Blue (VDW)] instruments in simulated resin L-shaped curved root canals.

#### Materials and Methods

A total of 26 simulated L-shaped root canals with curvature of 45° and length of 17 mm (#15-0.02 taper) endo training blocks were divided into two groups (n

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: irem.cetinkaya@trakya.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 11.02.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 16.02.2021

ORCID IDs of the authors: İ.Ç. 0000-0001-6432-8054; M.İ.B.K. 0000-0002-2996-7632

= 13). All canals were prepared to an apical size 25 according to the manufacturers' instructions. Pre- and post-instrumentation digital photography were superimposed and canal straightening was analysed using a computer imaging programme. Shapiro-Wilk test was used to determine the normal distribution of the data. For comparing two groups according to canal straightening independent t-test was used.

## Results

During preparation no instrument fractured. All instruments maintained the original canal curvature well with no significant differences between the instruments. Regarding preparation time, no significant dif-

ferences between the two instruments were obtained ( $P > 0.05$ ).

## Conclusion

Under the conditions of this study, instruments were safe to use and all instruments respected the original canal curvature well. It was concluded that reciprocal motion files with or without blue-heat treated had similar preparation time and similar shaping abilities at intracanal temperature and maintained root canal curves equally well.

**Keywords:** Canal curvature, reciprocal motion, simulated canal

## Introduction

The main goal of root canal treatment is chemomechanical preparation of the canal system while preserving the original shape of the root canal (a tapered conical shape with the narrowest diameter at the apex and the largest diameter at the canal orifice) (1).

Since the usage of engine driven nickel titanium (NiTi) files in clinical endodontic treatment, mechanical improvement of the instruments and new instrument design and heat treatment methods are being developed to provide faster and safer treatment (2) by reducing torsional or flexural stress and decreasing procedural errors associated with root canal preparation (3).

With the developing technology, reciprocating single file systems used with reciprocating motion were designed to facilitate root preparation (4). For reciprocating single file systems used with reciprocating motion to speed and simplify canal preparation. The files used clockwise and counterclockwise cause less torsional stress, (5, 6) and extending the life of the instrument and reduce the possibility of fracture (2, 7) and reducing the shaping time (8)

The first reciprocating instruments systems were made of NiTi alloy with M-wire consisting of R phase and austenite at mouth temperature, which was made of 55.8% nickel and 44.2% titanium (9, 10). The studies had proven that M-wire is more flexible and having higher cyclic fatigue resistance than conventional NiTi alloys (11, 12). According to the studies, although it was used by clinicians with different clinical skills, it had been reported that M-wire with reciprocal motion is successful in shaping curved canals (6, 10) and reducing intracanal microorganisms (11).

The Reciproc system (VDW GmbH, Munich, Germany) is an instrument used with reciprocating motion in root canal shaping. Many studies had reported that these files had the superior shaping ability during root canal preparation (13) and retreatments (14). In order to enhance the flexibility and shaping ability of the reciprocal motion files, it has been proposed to apply different thermal processes to the instruments (15).

Reciproc blue (VDW GmbH) is produced by a special treatment with heat that results in changing the molecular structure of the alloy (1) and the deposition of a blue-colored titanium oxide layer on the file (15). The according to the manufacturer, Reciproc blue has the same design features as Reciproc classical system, but has superior flexibility and higher fatigue resistance thanks to the heat treatment applied (16).

The aim of our study was to compare the shaping abilities of the classical Reciproc with Reciproc Blue, which is a different heat-treated instrument, in an environment that simulates the intracanal temperature in curved simulated canals.

## Materials and Methods

The study was designed with experimental pre/post test study design. Sample size was measured with GPower 3 program (17). Power of the study was calculated based on comparing two groups, with the effect size of 1 and  $\alpha$  err prob of 0,15 and the study came out to 85% at a confidence interval of 95% with the sample size of 13 in each group.

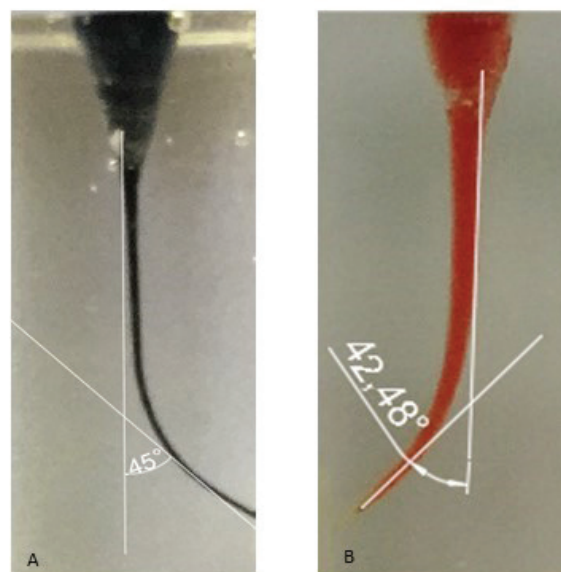
In the study, 13 standardized transparent resin blocks with simulated L-shaped root canals with curvature of 45° and length of 17 mm (#15-0.02 taper) endo training blocks (Dentsply Maillefer, Sweden) were

assigned to two groups for a total of 26. Root canal shaping procedures were maintained by the same and one operator who was expert in endodontics in both groups in water bath at 35°C.

In both groups, the working length (WL) was assessed by a #10 K-file (Dentsply Maillefer, Sweden). Glide path was achieved with #15 K-file (Dentsply Maillefer, Sweden). Simulated canals were shaped according to the manufacturer recommendation's in two group (R and Rb) up to the apical size 25 with irrigation using 2 ml 2.5% sodium hypochlorite solution after preparation completed. Each instrument usage was limited only three canals. Canal aberration, instrument separation and the time of shaping were also recorded.

Prior to any instrumentation procedure, the simulated canals were filled with black-ink (Pelikan) and images were recorded with a digital camera Nikon D3500 DSLR at a fixed position and magnification. A stable support for digital camera and a platform with the reference point for specimens were used. After instrumentation root canals were filled with red-ink and post instrumented images were taken with the constant procedure. The angles of the curvature were determined in accordance with Schneider method (Figure A-B) (18). AutoCAD (Autodesk Inc, San Rafael, CA) software was used for determination the pre and post curvatures of the canals (Figure A-B) .

Statistical evaluations were performed by using the SPSS 21.0 software. Shapiro-Wilk test was used to determine the normal distribution of the data. For comparing two groups according to canal straightening independent t-test was used. A significance level of 0.05 was set for all statistical analysis.



**Figure A-B**  
Pre/Post images and determination of canal curvatures

## Results

No canal transportation or canal aberration were occurred during the shaping procedures. And also during canal shaping, no overextension or loss of working length were occurred.

The Shapiro-Wilk test showed that all data performed normal distribution ( $P > 0,05$ ). The mean straightening of the curved canals and the mean time taken to prepare the canals shown in Table-1. No significant differences were found according to canal straightening or time to taken to prepare the canals (Table-1).

**Table 1**

The mean straightening and preparation time and comparison of the two groups

	Mean $\pm$ SD	Min-Max	P value
<b>Straightening</b>			
Group 1	4,82 $\pm$ 3,60	2,80 – 5,10	0,707*
Group 2	4,81 $\pm$ 3,30	2,82 – 5,15	
<b>Preparation time</b>			
Group 1	71,47 $\pm$ 2,18	66,54 - 74,63	0,908*
Group 2	72,80 $\pm$ 2,30	67,38 - 76,11	

\* Independent- t test



## Discussion

The aim of our study was to evaluate and compare the shaping ability of two systems with reciprocating motion. The present study concluded that there was no difference between two different single file systems regarding straightening of canal and preparation time. During root canal shaping procedures, it is important to preserve the original shape of the canal by shaping that removes dentin in equal amounts from the inner and outer sides of the root canals (19). Shaping abilities of the files was evaluated by their centering ability (18) and preserving the curvature of the canal (20). The files with good shaping ability to stay in the center protect the canal curvature by preventing apical transport and dentin removal from one direction in root canal shaping (21). The excessive curvature of canals causes increased difficulty level of root canal preparation (18).

The curvature of root canals was evaluated in several studies (17, 19). Schneider initially introduced the concept of canal curvature angle, specifically to describe curvature angle of L-shaped curved canals (18). The degree of canal curvature was defined as the angle between the long axis of the canal and a line from the first curvature point to the apical foramen. Schneider method was the first determined root canal curvatures (18).

There are two parameters determining curvature; angle of curvature and radius of curvature. The limitation of this method is that it uses only one of the two parameters that determine curvature (19). But it is still incomplex and generally used method for measuring root canal curvatures (18, 21).

In our study, two different reciprocal files systems were compared with each other. Reciprocating with clockwise and counterclockwise motion was reducing stress on file and to increase torsional fatigue resistance (22). In addition, reciprocating motion had achieved more successful results than rotary motion in maintaining original canal curvature (23). In 2007, M-wire technology was developed in an special thermal process (24) providing cyclic fatigue resistance and flexibility to the instrument, since especially preparation curved root canals (16, 19).

Although there was no difference in canal curvature straightening between M-wires and heat-treated instruments in our study. The no difference in the study may be due to the superior centering and shaping ability of reciprocal files respect the original canal anatomy as in previous studies (25-27). Although

severe curved artificial root canals were used in our study, the canal anatomies selected were not complex enough to reveal the difference between the two file systems. A study that will be planned using S-shaped root canals with smaller radii curvature or narrower canals will give us more information about the clinical significance of heat-treated files. The studies with teeths have complex canal anatomy will provide us with more information about the clinical success of the new heat-treated files.

In the study, resin simulated L-shaped root canals were preferred because the simulated resin canals are widely used in shaping studies all over the world, and almost every finding obtained with simulated resin blocks is equivalent to studies using human teeth (26, 28, 29). According to the literature, simulated resin canals might present limitations in the study once hardness of root canal dentin and acrylic resin are not same (30-32) and second natural human teeth have different anatomic variations (33). In the other hand, the study used resin blocks ensures reproducibility and standardization of the experimental design (26) and standardized root canal dimensions such as taper, length, radius and curvature of angle, hardness of canals (30, 33, 34). In addition, it allows comparison of canal anatomy before and after preparation, superposition them by using digital high resolution photographs, and they can be evaluated deviations at each millimeters of the root canals (26).

In our study, the curvature straightening was evaluated using digital overlapping method by digital high resolution photography. In the literature, it is recommended to use imaging as an alternative method to evaluate the shaping ability (31). But in a study to examine the shaping abilities of root canal instruments, least 20-40  $\mu\text{m}$  of dentin should be removed from canal walls when using micro-computed tomography (32). In previous study, mean curvature straightening was expected to be in the range of 0.04 mm under similar experimental conditions and whether the micro-computed tomography would provide a benefit to curvature flattening if they were not in this resolution range (35). The superposition of image is the method accepted widely used to estimate the shaping ability of NiTi files in simulated acrylic resin transparent canals (36, 37) which allows two dimensional quantitative measurement (19).

In our study, the mean preparation time was recorded in seconds with the chronometer. The preparation time included active shaping and irrigation of the canals with a single file system and it only included active instrumentation time. The time required to create

the glide path up to size 15 was not included. There was no statistically significant difference between the preparation times between groups like similar studies (10, 11, 38). In our study, preparation times were found to be less compared to multiple file systems. The reason for this difference is that no more time is need changing files, as they are single file systems (39). The preparation time varies depending on many factors; such as operator experience, the number of files used to shape a root canals and the preparation technique used (40). In our study, an operator finished shaping of all canals to eliminate these differences.

## Conclusions

Within the limitations of the present study, it was concluded that reciprocal motion files with or without blue-heat treated had similar preparation time and similar shaping abilities at intracanal temperature and maintained root canal curves equally well.

Due to differences in resin material and human dentin, it is recommended to plan further studies using human teeth to evaluate the shaping capabilities of different NiTi files.

## References

1. Keskin C, Inan U, Demiral M, Keleş AJJoe. Cyclic fatigue resistance of Reciproc Blue, Reciproc, and WaveOne Gold reciprocating instruments. 2017;43(8):1360-3.
2. Pedullà E, Grande NM, Plotino G, Gambarini G, Rapisarda EJJoe. Influence of continuous or reciprocating motion on cyclic fatigue resistance of 4 different nickel-titanium rotary instruments. 2013;39(2):258-61.
3. Vahid A, Roohi N, Zayeri FJAEJ. A comparative study of four rotary NiTi instruments in preserving canal curvature, preparation time and change of working length. 2009;35(2):93-7.
4. Plotino G, Grande N, Testarelli L, Gambarini GJIEJ. Cyclic fatigue of Reciproc and WaveOne reciprocating instruments. 2012;45(7):614-8.
5. Kiefner P, Ban M, De-Deus GJlej. Is the reciprocating movement per se able to improve the cyclic fatigue resistance of instruments? 2014;47(5):430-6.
6. Pedullà E, Grande NM, Plotino G, Gambarini G, Rapisarda E. Influence of continuous or reciprocating motion on cyclic fatigue resistance of 4 different nickel-titanium rotary instruments. *Journal of endodontics*. 2013;39(2):258-61.
7. Gambarini G, Gergi R, Naaman A, Osta N, Al Sudani D. Cyclic fatigue analysis of twisted file rotary NiTi instruments used in reciprocating motion. *International endodontic journal*. 2012;45(9):802-6.
8. Topçuoğlu H, Düzgün S, Aktı A, Topçuoğlu GJlej. Laboratory comparison of cyclic fatigue resistance of WaveOne Gold, Reciproc and WaveOne files in canals with a double curvature. 2017;50(7):713-7.
9. Alapati SB, Brantley WA, Svec TA, Powers JM, Nusstein JM, Daehn GSJJoE. SEM observations of nickel-titanium rotary endodontic instruments that fractured during clinical use. 2005;31(1):40-3.
10. Bürklein S, Hinschitzka K, Dammaschke T, Schäfer E. Shaping ability and cleaning effectiveness of two single-file systems in severely curved root canals of extracted teeth: Reciproc and WaveOne versus Mtwo and ProTaper. *International endodontic journal*. 2012;45(5):449-61.
11. Bürklein S, Flüch S, Schäfer EJO. Shaping ability of reciprocating single-file systems in severely curved canals: WaveOne and Reciproc versus WaveOne Gold and Reciproc blue. 2019;107(1):96-102.
12. Gao Y, Gutmann JL, Wilkinson K, Maxwell R, Ammon DJJoe. Evaluation of the impact of raw materials on the fatigue and mechanical properties of ProFile Vortex rotary instruments. 2012;38(3):398-401.
13. Plotino G, Grande NM, Bellido MM, Testarelli L, Gambarini GJJoe. Influence of temperature on cyclic fatigue resistance of ProTaper Gold and ProTaper Universal rotary files. 2017;43(2):200-2.
14. Zuolo A, Mello Jr J, Cunha R, Zuolo M, Bueno CJIEJ. Efficacy of reciprocating and rotary techniques for removing filling material during root canal retreatment. 2013;46(10):947-53.
15. Özyürek T, Gündoğar M, Yılmaz K, Uslu GJJodr, dental clinics, dental prospects. Bending resistance and cyclic fatigue life of Reciproc Blue, WaveOne Gold, and Genius files in a double (S-shaped) curved canal. 2017;11(4):241.
16. De-Deus G, Silva EJNL, Vieira VTL, Belladonna FG, Elias CN, Plotino G, et al. Blue thermomechanical treatment optimizes fatigue resistance and flexibility of the Reciproc files. 2017;43(3):462-6.
17. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner AJBrm. G\* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. 2007;39(2):175-91.
18. Schneider SWJOs, Oral medicine, Oral pathology. A comparison of canal preparations in straight and curved root canals. 1971;32(2):271-5.
19. Keskin C, Demiral M, Sarıyılmaz EJRD, endodontics. Comparison of the shaping ability of novel thermally treated reciprocating instruments. 2018;43(2).
20. Taşdemir T, Aydemir H, Inan U, Ünal OJlej. Canal preparation with Hero 642 rotary Ni-Ti instruments compared with stainless steel hand K-file assessed using computed tomography. 2005;38(6):402-8.
21. Pruett JP, Clement DJ, Carnes Jr DLJJoe. Cyclic fatigue testing of nickel-titanium endodontic instruments. 1997;23(2):77-85.
22. Gagliardi J, Versiani MA, de Sousa-Neto MD, Plazas-Garzon A, Basrani BJJoe. Evaluation of the shaping characteristics of ProTaper Gold, ProTaper NEXT, and ProTaper Universal in curved canals. 2015;41(10):1718-24.
23. Giuliani V, Di Nasso L, Pace R, Pagavino G. Shaping ability of waveone primary reciprocating files and ProTaper system used in continuous and reciprocating motion. *Journal of endodontics*. 2014;40(9):1468-71.
24. Shen Y, Cheung GS-p, Bian Z, Peng BJJoE. Comparison of defects in ProFile and ProTaper systems after clinical use. 2006;32(1):61-5.
25. Avina Paranjpe B. A micro-computed tomography-based comparison of the canal transportation and centering ability of ProTaper Universal rotary and WaveOne reciprocating files. *Quintessence Int*. 2014;45(2):101-8.
26. Franco V, Fabiani C, Taschieri S, Malentacca A, Bortolin M, Del Fabbro M. Investigation on the shaping ability of nickel-titanium files when used with a reciprocating motion. *Journal of endodontics*. 2011;37(10):1398-401.
27. Yoo Y-S, Cho Y-BJRD, Endodontics. A comparison of the shaping ability of reciprocating NiTi instruments in simulated curved canals. 2012;37(4):220.
28. Thompson S, Dummer PJIEJ. Shaping ability of ProFile. 04 Taper Series 29 rotary nickel-titanium instruments in simulated root canals. Part 2. 1997;30(1):8-15.
29. Thompson S, Dummer PJlej. Shaping ability of ProFile. 04 Taper Series 29 rotary nickel-titanium instruments in simulated

- root canals. Part 1. 1997;30(1):1-7.
30. Shen Y, Zhou H, Coil JM, Aljazaeri B, Buttar R, Wang Z, et al. ProFile Vortex and Vortex Blue nickel-titanium rotary instruments after clinical use. 2015;41(6):937-42.
  31. Sousa-Neto MDd, Silva-Sousa YC, Mazzi-Chaves JF, Carvalho KKT, Barbosa AFS, Versiani MA, et al. Root canal preparation using micro-computed tomography analysis: a literature review. 2018;32.
  32. Shen Y, Cheung GSJEt. Methods and models to study nickel-titanium instruments. 2013;29(1):18-41.
  33. Peters OA, Laib A, Göhring TN, Barbakow FJJoe. Changes in root canal geometry after preparation assessed by high-resolution computed tomography. 2001;27(1):1-6.
  34. Thompson M, Sidow SJ, Lindsey K, Chuang A, McPherson III JCJJoe. Evaluation of a new filing system's ability to maintain canal morphology. 2014;40(6):867-70.
  35. Bürklein S, Jäger P, Schäfer EJJej. Apical transportation and canal straightening with different continuously tapered rotary file systems in severely curved root canals: F6 SkyTaper and OneShape versus Mtwo. 2017;50(10):983-90.
  36. Bürklein S, Schäfer E. Critical evaluation of root canal transportation by instrumentation. Endodontic Topics. 2013;29(1):110-24.
  37. Silva EJNL, Tameirão MDN, Belladonna FG, Neves AA, Souza EM, De-Deus GJJoe. Quantitative transportation assessment in simulated curved canals prepared with an adaptive movement system. 2015;41(7):1125-9.
  38. Saber S, Nagy M, Schäfer EJIEJ. Comparative evaluation of the shaping ability of W ave O ne, R eciproc and O ne S hape single-file systems in severely curved root canals of extracted teeth. 2015;48(1):109-14.
  39. Paqué F, Zehnder M, De-Deus G. Microtomography-based comparison of reciprocating single-file F2 ProTaper technique versus rotary full sequence. Journal of endodontics. 2011;37(10):1394-7.
  40. Alfadley A, Alrajhi A, Alissa H, Alzeghaibi F, Hamadah L, Alfouzan K, et al. Shaping ability of XP endo shaper file in curved root canal models. 2020;2020.

## THE ABILITY OF QUANTITATIVE DATA EVALUATED BY <sup>99m</sup>Tc-MIBI MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY TO PREDICT CORONARY ARTERY DISEASE

### 99MTC-MIBI MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLEN KANTİTATİF VERİLERİN, KORONER ARTER HASTALIĞINI ÖNGÖRME KABİLİYETİ

Mehmet ERDOĞAN<sup>1</sup>, Bayram Ali UYSAL<sup>2</sup>, Mustafa KARABACAK<sup>2</sup>, M.Serdar KUYUMCU<sup>2</sup>, Mustafa AVCI<sup>1</sup>, Samet YAĞCI<sup>1</sup>, Adnan KARAIBRAHİMOĞLU<sup>3</sup>, S.Süreyya ŞENGÜL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı Isparta

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Isparta

<sup>3</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı Isparta

**Cite this article as:** Erdoğan M, Uysal BA, Karabacak M, Kuyumcu M.S, Avcı M, Yağcı S, Karaibrahimoglu A, Şengül SS. The Ability Of Quantitative Data Evaluated By <sup>99m</sup>Tc-Mibi Myocardial Perfusion Scintigraphy To Predict Coronary Artery Disease. Med J SDU 2021; 28(1): 151-158.

#### Öz

#### Amaç

<sup>99m</sup>Tc-MIBI miyokardiyal perfüzyon görüntülemenin, visual yorumunun etkinliği, koroner arter hastalığının (KAH) tanıs ve prognostik değerlendirmesinde defalarca doğrulanmasına rağmen, bilgisayar programlarına bağımlı otomatik kantitatif değerlendirmenin etkinliği tartışma konusudur. Biz çalışmamızda, sum stress score (SSS) ve sum difference score (SDS) gibi otomatik kantitatif verileri, koroner anjiyografi sonuçları ile karşılaştırdık. SSS ve SDS değerlerinin, koroner arter hastalığını öngörme kabiliyetini araştırdık.

#### Gereç ve Yöntem

SSS ve SDS, myocardial perfüzyonun global skorlamasında kullanılan ölçümlerdir. SSS'u iskeminin derecesini gösterirken, SDS iskeminin geri döndürülebilir olma derecesini tanımlar. Miyokardiyal perfüzyonun global skorlamasında, SSS'u 4 ve üzerinde ise MPS pozitif olarak değerlendirildi. Koroner anjiyografide ise >%50 üzerinde darlık pozitif olarak değerlendirildi. SSS'nu hafif (4-8), orta (9-12) ve ileri (>13) düzeyde

hipoperfüzyon olmak üzere 3 gruba ayırdık. SDS'nu %10 un altı ve üstü olmak üzere 2 gruba ayırdık. Bu kantitatif verileri, 3 grup koroner anjiyografi sonuçlarıyla karşılaştırdık (<%50, %50-70, >%70 darlık).

#### Bulgular

Çalışmaya toplam 104 anjiyo uygulaması yapılan hasta dahil edildi. Hastaların genel kantitatif MPS ve anjiyografi yöntemleri arasındaki pozitiflik tespitindeki doğruluk %80,8 olarak hesaplandı. Uyuşum değeri anlamlı bulundu (Kappa=0,602; p<0,001). SSS grupları ile anjiyografi grupları karşılaştırıldığında, uyuşum değeri orta düzeyde fakat anlamlı bulundu (Kendall's tau-b=0,373; p=0,014). SDS grupları ile anjiyografi grupları karşılaştırıldığında, uyuşum değeri düşük düzeyde anlamlı bulundu (Kendall's tau-b=0,234; p=0,014).

#### Sonuç

MPS'de genel kantitatif değerlendirmenin, KAH'nı tahmin etme değeri yüksek olarak bulunmakla birlikte ayrıntılı miyokardiyal perfüzyon skorlamanın (SSS, SDS), KAH'lığını tespit oranları yeterli düzeyde değildi. Bu nedenle, ayrıntılı miyokard perfüzyon skorla-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: mdr\_erdogan@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 11.01.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 22.02.2021

ORCID IDs of the authors: M. E. 0000-0001-7724-778X; B.A.U. 0000-0002-8800-0835;

M. K. 0000-0001-6879-5522; M.S.K. 0000-0003-1934-5773; M. A. 0000-0001-9730-2846;

S. Y. 0000-0001-6433-5051; A. K. 0000-0002-8277-0281; S.S.Ş. 0000-0002-4009-369X

masının tek başına KAH tespitinde yetersiz olacağını ve tek başına kullanılmaması gerektiğini düşünüyüz.

**Anahtar Kelimeler:** Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi, SSS, SRS, SDS

## Abstract

### Objective

Although the efficacy of the visual interpretation of <sup>99m</sup>Tc-MIBI myocardial perfusion scintigraphy has been repeatedly confirmed in the diagnostic and prognostic evaluation of coronary artery disease (CAD), the efficacy of the automated quantitative evaluation dependent on computer programs is controversial. In our study, we compared automated quantitative data, such as the sum stress score (SSS) and the sum difference score (SDS), with coronary angiography results. We investigated the ability of SSS and SDS values to predict coronary artery disease.

### Materials and Methods

SSS and SDS are measurements used in the global scoring of myocardial perfusion. While SSS indicates the degree of ischemia, SDS defines the reversibility degree of ischemia. In the global scoring of myocardial perfusion, when the SSS was 4 and above, MPS was evaluated as positive. In the coronary angiography, a stenosis value of >50% was evaluated as positive. We divided the SSS into three groups; mild (4-8), moderate (9-12), and advanced (>13) hypoper-

fusion. We divided the SDS into two groups as below and above 10%. We compared the subsequent quantitative data with the results of the three groups of coronary angiographies (<50%, 50-70%, and >70% stenosis).

### Results

A total of 104 patients who underwent angiography were included in the study. The accuracy in detecting positivity between the general quantitative MPS and angiography methods of the patients was calculated as 80.8%. The agreement value was found to be significant (Kappa=0.602; p<0.001). When the SSS groups and angiography groups were compared, the agreement value was found to be moderate but significant (Kendall's tau-b=0.373; p=0.014). Comparing the SDS groups and angiography groups, the agreement value was found to be significant at a low level (Kendall's tau-b=0.234; p = 0.014).

### Conclusion

Although general quantitative evaluation in MPS had a high predictive value of CAD, the CAD detection rates of detailed myocardial perfusion scoring (SSS, SDS) were not at a sufficient level. Therefore, we suggest that detailed myocardial perfusion scoring alone will be insufficient in detecting CAD, and should not be used alone.

**Keywords:** Myocardial Perfusion Scintigraphy, SSS, SRS, SDS

## Introduction

In patients with pre-diagnosed coronary artery disease (CAD), it is important to confirm the diagnosis and estimate the risk of cardiac events to determine an optimal treatment strategy. In the guidelines on the assessment of cardiovascular risk by the American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA), the importance of age, gender, diabetes mellitus (DM), blood pressure, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and smoking has been emphasized (1).

Patients with symptoms of CAD, or at risk of cardiac events, can be evaluated by diagnostic Myocardial Perfusion Scintigraphy (MPS). The Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Gamma Camera is an imaging method that enables the evaluation of myocardial perfusion as well as other scintigraphy examinations. Depending on the type of myocardial perfusion disorder, MPS may reveal scar-

ring after myocardial infarct (MI), reversible perfusion deficiency (ischemia) during stress examination, and ischemia surrounding scarring after MI (peri-infarct ischemia) (2). MPS can be interpreted visually or quantitatively in an automated manner. The effectiveness of visual interpretation in the diagnostic and prognostic evaluation of CAD has been confirmed in many studies (3).

In the quantitative evaluation using computer software, the scintigraphic images obtained from the patient are compared with a database containing average data from healthy individuals. Unlike the visual assessment, a 17-segment polar map corresponding to the left ventricular walls is used. This polar map is used to calculate the perfusion score by considering both the severity and extent of the perfusion disorder (4). In the global scoring of myocardial perfusion, metrics such as the sum stress score (SSS), sum rest score (SRS), and sum difference score (SDS) are used. In the polar map obtained from both stress

and rest evaluation, SSS indicates the degree of ischemia, while SDS indicates the reversibility degree of ischemia (5).

Although the efficacy of the visual interpretation of  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT Myocardial perfusion scintigraphy has been repeatedly confirmed in the diagnostic and prognostic evaluation of coronary artery disease, the efficacy of the automated quantitative evaluation dependent on computer programs is controversial. In this study, we compared automated quantitative data (SSS and SDS) with the results of coronary angiography. We investigated the ability of SSS and SDS values to predict coronary artery disease.

## Materials and Methods

### Subjects

104 patients who underwent  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI MPS between 2019-2020 for suspected CAD or risk of cardiac events, and who had undergone coronary angiography within 1 month were included in the study. Patients with a history of bypass or stents before MPS were excluded from the study. In addition, patients who could not exhibit an effort in the stress test and who underwent pharmacological stress were excluded from the study. The study was approved by the Suleyman Demirel University Ethics Committee (approval number: 1, date: 08.01.2021).

### $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI MPS Protocol

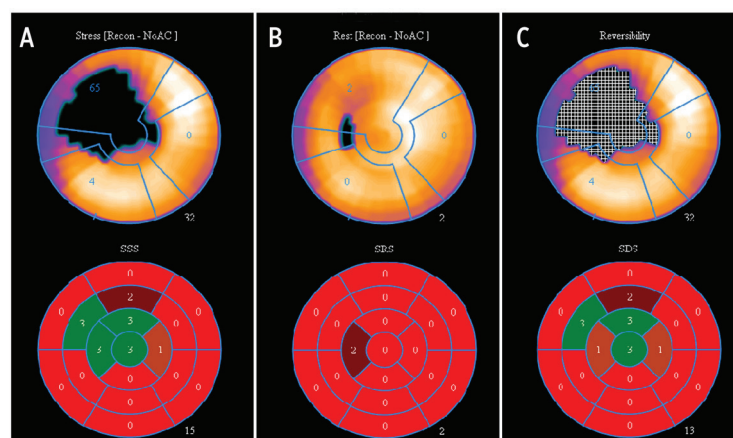
Patients were called for imaging during fasting. A double day protocol was applied, with stress on the 1st day (during effort), and rest on the 2nd day (dur-

ing resting). In the stress test, patients were taken on the treadmill and when they had reached 85% effort capacity, 20-30mCi (740-1110 MBq)  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI was applied intravenously. Images were obtained 30 minutes after the injection by using a low-energy, high-resolution parallel hole collimator with a double-headed SPECT Gamma Camera (Siemens Symbia Evo Excel; Siemens, Hoffmann Estates, IL 60192, USA). In the rest study, while patients were at rest, 20-30mCi (740-1110 MBq)  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI was applied intravenously and the images were obtained with the same device 60 minutes after the injection.

### Polar Map and Image Analysis

Without making a visual evaluation of the images, an automated quantitative evaluation process was initiated. The 17-segment polar map created by the American Heart Association (AHA) was used for the quantitative evaluation. The polar map presents a 3-dimensional tomographic image of left ventricular perfusion as a 2-dimensional map. The outermost segments correspond to the basal segments of the left ventricular walls, and the midmost segment (segment 17) represents the cardiac apex (Figure 1).

The polar map offered automatically by the computer scores each segment from 0 to 4 according to the degree of perfusion. While 0 points indicate normal perfusion, 1 point indicates mild hypoperfusion, and 4 points indicates the absence of perfusion. This polar map is used to calculate the perfusion score by considering both the severity and extent of the perfusion disorder. The sum stress score (SSS), sum rest score (SRS), and sum difference score (SDS) are meas-



**Figure 1**

The figure presents the extent of a stress perfusion deficit. The perfusion deficit involves the apex, anterior and anteroseptal wall, the ischemic area may correspond to the left anterior descending artery branches. The polar map divided into 17 segments. A) Sum Stress Scores (in this case amounting to 15 points) B) Sum Rest Scores (2 points) C) Sum Difference Scores (13 points).

urements used in global scoring of myocardial perfusion. SSS shows the extent and severity of perfusion defects in the polar map obtained in the stress study. The stress score is obtained with 17 segments and scoring is between 0-4 for each segment.

An SSS score lower than 4 indicates normal perfusion (no significant perfusion disturbances), a score between 4-8 indicates slightly abnormal perfusion, a score between 9-12 indicates moderately abnormal perfusion, and a score of 13 or above indicates the presence of significant ischemia. SRS shows the extent and severity of perfusion defects in the polar map obtained in the rest study. SDS gives the difference in perfusion defect between stress and rest studies. SDS is used to describe the extent of reversibility of ischemia. Many studies have shown that patients with an SDS over 10% benefit from revascularization (6).

In the quantitative general evaluation of MPS in our study, when the SSS was 4 and above, MPS was evaluated as positive in the global scoring of myocardial perfusion. In the coronary angiography, a stenosis value of >50% was evaluated as positive. We divided the SSS into 3 groups as mild hypoperfusion (4-8), moderate hypoperfusion (9-12), and advanced hypoperfusion (>13). Furthermore, the SDS was divided into 2 groups as below and above 10%. We compared these quantitative data with the results of coronary angiography (<50%, 50-70%, and >70% stenosis). We compared the quantitative data with patients' cardiac event risk factors (DM, HT, HL smoking, obesity, gender, age, and menopause). We also compared the perfusion defects in the localizations corresponding to the myocardial walls supplied by the left ventricular coronary arteries (LAD, RCA, CX) and the vascular results in coronary angiography shown by the polar map.

### Coronary Angiography and Evaluation

It is well known that the standard procedure for examining the coronary anatomy is by coronary angiography. However, since this test is an invasive procedure, and that there may be a risk of complications, it should be applied to patients only when necessary. In our study, elective coronary angiography was applied to eligible patients with suspected stable obstructive CAD (Toshiba Infinix-i, Japan). We excluded patients who had a history of an ongoing acute coronary syndrome (ACS), a coronary artery bypass graft operation, a valvular surgery, or who had a heart transplant. Obstructive CAD was defined as 50% or more stenosis in the left main coronary artery and 70% or more stenosis in a large epicardial vessel or its

branches according to the recommendations of AHA/ACC (7-9).

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were presented as frequency (percentage) for categorical variables and mean±SD for the age of patients. The difference between the methods was analyzed by the McNemar test for variables with two categories, and the McNemar-Bowker test for variables with multiple categories. The agreement between the methods was analyzed by Kappa statistics or Kendall's Tau b statistics according to the number of categories. Univariate and multivariate logistic regression models were established for MPS status and angiographic status / classes. A p-value of less than 0.05 was considered a statistically significant result. The analyses were performed by SPSS 20.0 (IBM Inc, Chicago, USA).

### Power Analysis

The power analysis of the study was performed by GPower 9.1.2 software (Universiaet Kiel, Germany). The sample size was calculated as 98 for the McNemar Exact test with one tail. The error was considered as 5%, the power as 0.90, and the proportion of the discordant pair as 0.80.

### Results

A total of 104 patients who underwent angiography were included in the study. Male and female ratios were close to each other and calculated as 1.0:1.1. The average age of the patients was found to be 61.61±10.12 (26 - 81) years. Approximately half of the patients (47.1%) were diagnosed with hypertension and 30.8% with diabetes. While the rate of patients with hyperlipidemia was 33.7%, 11.5% of the patients had obesity. The smoking rate was 19.2% and the majority of female patients (87%) were in menopause.

There was no significant difference between the two methods in the evaluation of general MPS and angiography positivity (p=0.263). The agreement value of the results of the two methods was found to be significant (Kappa=0.602; p<0.001). The accuracy in detecting positivity between the two methods was calculated as 80.8%. While the results of measurements performed by the two methods in the LAD evaluation with MPS and angiography were found to be quite similar (p=0.791), the agreement value was found to be significant (Kappa=0.694; p <0.001, Accuracy: 86.5%). CX measurement results with MPS and angiography were also found to have quite high agreement and accuracy values (Kappa=0.462; p<0.001;

Accuracy: 85%). The difference between the measurements made by the two methods was not significant ( $p=0.302$ ). There was no significant difference between the RCA evaluation results obtained with MPS and angiography ( $p=0.227$ ). The accuracy between the two measurements was 89.4%, while the agreement value was also quite high (Kappa=0.667;  $p<0.001$ ).

When the SSS and the angiography groups were compared, it was seen that the two measurement evaluations were significantly different from each other ( $p=0.001$ ). SSS classification was evaluated in three groups as groups 1, 2, and 3. The angio classes were organized into <50%, 50-70% and >70% groups. The agreement value between the two measurements was moderate but statistically significant

**Table 1** Comparison of patient characteristics and methods

		Angiography				
		Negative	Positive		p	
Age	mean±SD	58,58±10,48	66,66±7,13		<0,001	
Gender N(%)	Woman	38 (64,4)	17 (37,8)		0,007	
	Man	21 (35,6)	28 (62,2)			
		Angiography			McNemar-Bowker p	Agreement p
		Negative	Positive			
MPS Evaluation	Negative	52 (88,1)	13 (28,9)		0,263	Kappa=0,602 <0,001
	Positive	7 (11,9)	32 (71,1)			
MPS LAD	Negative	63 (91,3)	8 (22,9)		0,791	Kappa=0,694 <0,001
	Positive	6 (8,7)	27 (77,1)			
MPS Cx	Negative	80 (94,1)	10 (52,6)		0,302	Kappa=0,462 <0,001
	Positive	5 (5,9)	9 (47,4)			
MPS RCA	Negative	78 (96,3)	8 (34,8)		0,227	Kappa=0,667 <0,001
	Positive	3 (3,7)	15 (65,2)			
SDS	>%10	7 (100)	25 (78,1)		0,001	0,091 0,172
	<%10	0	7 (21,9)			
		<%50	%50-%70	>%70		
SSS	1.group (4-8)	57 (98,3)	1 (50)	31 (72,1)	0,001	Kendall's tau-b=0,373 0,014
	2. Group (9-12)	1 (1,7)	0	4 (9,3)		
	3.group (>13)	0	1 (50)	8 (18,6)		
SDS	>%10	7 (100)	1 (100)	24 (77,4)		Kendall's tau-b=0,234 0,014
	<%10	0	0	7 (22,6)		

MPS: Myocardial Perfusion Scintigraphy, LAD: Left Anterior Descending, Cx: Circumflex, RCA: Right Coronary Artery, SSS: Sum stress score, SDS: Sum difference score



(Kendall's tau-b=0.373; p=0.014).

A comparison was made between the SDS groups and angiography positivity evaluations. The two evaluation results were found to be significantly different (p<0.001). Moreover, the agreement value was not found to be significant as a result of the two evaluations (Kappa=0.091; p=0.172). Since there were two SDS groups and three angiography groups, no significant comparison was made between the two measurements, but the agreement value was found to be significant at a low level (Kendall's tau-b=0.234; p=0.014). The results are presented in detail in Table 1.

In the univariate logistic regression analysis performed according to the MPS positivity evaluation, the effect of prognostic factors was attempted to be determined. Age, gender, menopause, DM, HT, HL,

obesity and smoking statuses were included in the model as independent variables. Among the factors, only the age variable was observed to significantly increase the MPS positivity (OR=1.113 (1.051-1.177); p<0.001). Being male (OR=6,250 (2,081-18,513)), HL (OR=7,042 (2,291-21,736)) and an advanced age (OR=1,133 (1,062-1,208)) were found to be significant factors in the model established for evaluation of angiography positivity (p=0.001).

In the multivariate logistic regression model established by determining the 1st group among the SSS classes as the reference category, it was found that only smoking significantly affected both the 2nd group (p=0.013) and the 3rd group (p=0.044). In the model established by setting the <50% class as a reference for angiography classes, a significant effect of the male gender (p=0.001) and HL (p=0.001) were observed only in the >70% class (Table 2).

**Table 2** Factors affecting the evaluation results of patients

<b>MPS Positive</b>				
	<b>Beta</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Age</b>	0,107	<0,001	1,113	1,051-1,177
<b>Gender (M)</b>	0,485	0,486		
<b>DM</b>	0,355	0,551		
<b>HT</b>	0,740	0,390		
<b>HL</b>	0,941	0,332		
<b>Obesity</b>	0,138	0,710		
<b>Smoking</b>	2,663	0,103		
<b>Menopause</b>	0,054	0,817		
<b>Angiography Positive</b>				
<b>Gender(M)</b>	1,830	0,001	6,250	2,081-18,513
<b>Age</b>	0,124	<0,001	1,133	1,062-1,208
<b>HL</b>	1,951	0,001	7,042	2,291-21,736
<b>SSS</b>				
<b>2. Group (9-12)</b>				
<b>Smoking</b>	2,681	0,013	14,705	1,751-43,562
<b>SSS</b>				
<b>3. Group (&gt;13)</b>				
<b>Smoking</b>	1,799	0,044	6,061	1,048-34,482
<b>Angiography</b>				
<b>3. Group (&gt;%70)</b>				
<b>Gender (M)</b>	1,791	0,001	5,988	1,992-18,182
<b>HL</b>	1,839	0,001	6,28	2,024-19,607

MPS: Myocardial Perfusion Scintigraphy, SSS: Sum stress score, DM: Diabetes mellitus, HL: Hyperlipidemia, HT: Hypertension

## Discussion

F.A. Enein et al. in their study comparing MPS and coronary angiography in 228 patients, found no significant difference between the two methods in evaluating MPS and angiography positivity. Similarly, to our study (80.8%), they calculated the accuracy rate in detecting positivity between the two methods as 80.49% (10). Shelley et al., in their study where they compared MPS and coronary angiography in 99 patients, obtained 87% sensitivity and 80% specificity in MPS (11). Fard-Esfehani et al., in their study comparing MPS and coronary angiography, revealed 91.2% sensitivity and 86.6% specificity in MPS (12). Fiechter et al., in their study comparing MPS and coronary angiography, obtained 87% sensitivity and 67% specificity in MPS (13). These studies also emphasize the importance of the diagnostic value of MPS, similar to our study.

William D. et al., in their study investigating the prognostic value of quantitative data in MPS, found an increased risk gradient for CAD with an increase in SSS (3). In our study, we observed an increase in coronary angiography positivity with an increase in SSS. The agreement value between the SSS classes (<8, 9-13, >13) and coronary angiography classes (<50%, 50-70%, >70%) was found to be moderately significant.

SDS is used to describe the extent of reversibility of ischemia. Numerous studies have shown that patients with an SDS over 10% benefit from revascularization (6). Berman et al., in their study investigating the prognostic value of quantitative data in MPS, found that the degree of reversible ischemia decreases as SDS decreases (14). Supporting this finding, our study showed that all patients with SDS<10 were patients with over 70% stenosis in coronary angiography.

## Conclusion

In our study, the general quantitative evaluation of MPS, independent of visual evaluation, was found to have a high predictive value for CAD. A high accuracy rate was found in detecting positivity between the perfusion defected myocardial walls and the related left ventricular coronary vessels. However, the rates of detailed myocardial perfusion scoring (SSS and SDS) to detect CAD were not at a sufficient level. Therefore, we suggest that detailed myocardial perfusion scoring alone will be insufficient in detecting CAD, and should not be used alone. Studies to be conducted with a higher number of patients are needed regarding the predictive and prognostic value of myocardial perfusion scoring.

## References

- Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino Sr RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith Jr SC, Sorlie P, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl. 2):S49–73.
- Monika Czaja, Zbigniew Wygoda, Agata Duszańska, Dominik Szczerba, Jan Glowacki, Mariusz Gašior, Jarosław P. Wasilewski. Interpreting myocardial perfusion scintigraphy using single-photon emission computed tomography. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2017; 14 (3): 192-199
- Leslie, Shawn A. Tully, Marina S. Yogendran, Linda M. Ward, Khaled A. Nour, and Colleen J. Metge. Prognostic Value of Automated Quantification of 99m Tc-Sestamibi Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med.* 2005;46:204-211.
- Yoda S, Nakanishi K, Tano A, Hori Y, Suzuki Y, Matsumoto N, Hirayama A. Validation of automated quantification of nuclear cardiology in Japanese patients using total perfusion deficits: comparison with visual assessment. *J Cardiol* 2014; 63: 350-357.
- Berman DS, Kang X, Gransar H, Gerlach J, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LE, Hachamovitch R, Shaw LJ, Slomka PJ, Yang LD, Germano G. Quantitative assessment of myocardial perfusion abnormality on SPECT myocardial perfusion imaging is more reproducible than expert visual analysis. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 45-53.
- Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 768-778.
- Weintraub WS, Karlsberg RP, Tchong JE, Boris JR, Buxton AE, Dove JT, et al. ACCF/AHA 2011 key data elements and definitions of a base cardiovascular vocabulary for electronic health records: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(2):202–222.
- Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, Dehmer GJ, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 Appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation. Appropriate use criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1995–2027.
- Hendel RC, Budoff MJ, Cardella JF, Chambers CE, Dent JM, Fitzgerald DM, et al. ACC/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 key data elements and definitions for cardiac imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging) *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(1):91–124.
- Fatma Aboul-Enein, Majed O. Aljuaid, Hail T. Alharthi, Abdulkarim M. Almudhhi, Mohammad A. Alzahrani. Hindawi Publishing Corporation *Cardiology Research and Practice* Volume 2016, Article ID 9847575, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9847575>
- Shelley S, Indirani M, Sathyamurthy I, Subramanian K, Priti N, Harshad K, et al. Correlation of myocardial perfusion SPECT with invasive and computed tomography coronary angiogram. *Indian Heart J.* 2012;64(1):43–9. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60010-8.
- Fard-Esfahani A, Fallahi B, Saghari M, Eftekhari M, Beiki D. Myocardial perfusion scan accuracy in detection of coronary

- artery disease- comparison with exercise stress test [In Persian]. *Iran J Nucl Med.* 2007;15:16–23.
13. Fiechter M, Ghadri JR, Kuest SM, Pazhenköttil AP, Wolfrum M, Nkoulou RN, et al. Nuclear myocardial perfusion imaging with a novel cadmium-zinc-telluride detector SPECT/CT device: first validation versus invasive coronary angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(11):2025–30. doi: 10.1007/s00259-011-1877-y.
  14. Berman DS, Kang X, Van Train KF, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1987–1995.



## MINIMAL INVASIVE APPROACH IN CHILD WITH PENETRATING TRAUMA: A CASE REPORT

### PENETRAN TRAVMALI ÇOCUKTA MİNİMAL İNVAZİV YAKLAŞIM: OLGU SUNUMU

Süleyman Emre AKIN<sup>1</sup>, Necip Fazıl ARAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yozgat Şehir Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Yozgat

<sup>2</sup>Yozgat Şehir Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, Yozgat

**Cite this article as:** Akın SE, Aras NF. Minimal Invasive Approach In A Child With Penetrating Trauma: A Case Report. Med J SDU 2021; 28(1): 159-162.

#### Öz

Çocuk yaş gurubunda travma önde gelen ölüm sebebidir. Penetran travmalar hızlı ve etkin müdahale gerektiren yaralanmalardır. Son yıllarda travmada minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar tanı ve tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu çalışmada torakal ve abdominal penetran travma sonucu torakoskopik ve laparoskopik cerrahi yöntemle perikard yaralanması, mide perforasyonu ve karaciğer lacerasyonu tespit ederek tedavi ettiğimiz olgumuzu sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Penetran travma, torakoskopi, laparoskopisi

#### Abstract

Trauma is the leading cause of death in pediatric age group. Penetrating traumas are injuries that require quick and effective intervention. Recently, minimally invasive surgical approaches for trauma have been widely used in the diagnosis and treatment. In this study, we aimed to present our case in whom we determined and treated pericardial injury, gastric perforation and liver laceration by thoracoscopic and laparoscopic surgery after thoracic and abdominal penetrating trauma.

**Keywords:** Penetrating trauma, thoracoscopy, laparoscopy.

#### Introduction

The minimally invasive approach in pediatric trauma first came to the fore with laparoscopy after abdominal injury in the 1970s (1). In the light of the experiences gained in laparoscopy and thoracoscopy and the advances in technology, the minimally invasive approach has become more popular in pediatric trauma in the last 2 decades. However, it continues to be the subject of study in terms of routine practice by many authors. Diagnostic exploration is seen as the most

preferred approach in the standard management of penetrating injury (2). Diagnostic and therapeutic minimally invasive interventions are performed for patients who are stable in penetrating injuries of children in our center. In this case, we performed therapeutic laparoscopy and thoracoscopy due to stabbing in the thorax and abdomen. Simultaneous gastric perforation, liver laceration and pericardial rupture were detected in the patient. This study aimed to contribute to the literature due to the lack of a similar minimally invasive treatment that has been previously published.

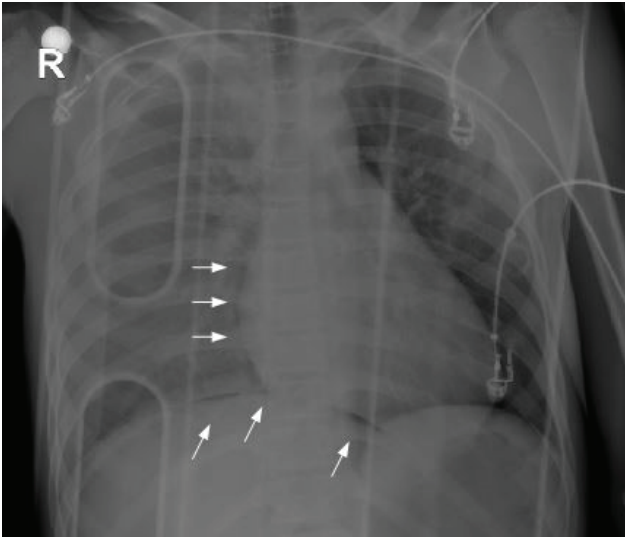
**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** suleymanemreakin@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 27.11.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.12.2019

**ORCID IDs of the authors:** S.E.A. 0000-0002-0641-5229; N.F.A. 0000-0003-2344-8409

## Case Presentation

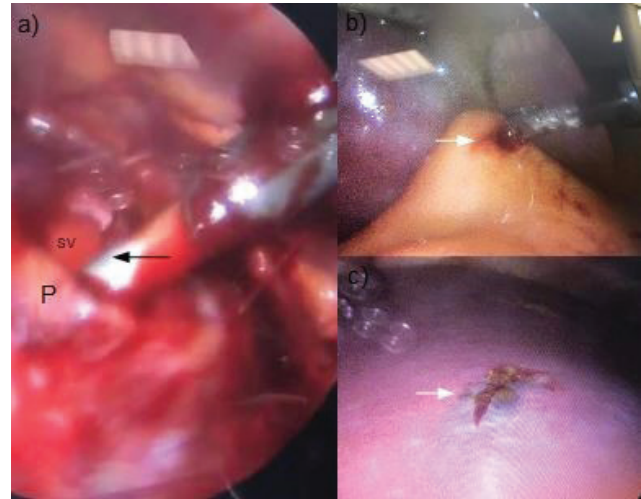
A 17-year-old male patient was brought to the emergency room by ambulance due to stabbing afflicted to the thorax and abdomen. The patient's general condition was moderate-poor, conscious, confused, tachypneic. Oxygen-free saturation and blood pressure of the patient were 94% and 110/80 mmHg, respectively. The patient's initial hemoglobin value was 10.5 g/dl. The patient was hemodynamically stable. There were abdominal tenderness and subcutaneous emphysema in the thorax. The entrance to the thoracic injury was at the intersection of the right edge of the sternum and the 7th intercostal space, showing an oblique trace in the direction of the right shoulder. The entrance of the abdominal injury was 4 cm superior to the umbilicus on the linea alba. In the first evaluation performed with focused assessment with sonography for trauma (FAST) of the patient, free fluid appearance in the right costophrenic sinus, free fluid appearance in the subhepatic area and pelvic cavity were observed. Pericardial effusion was not observed, as far as can be evaluated. Respiratory sounds were decreased in the right lung. In the posteroanterior chest radiography of the patient, there was a diffuse increase in density suggesting hemothorax on the right, as well as free air appearance at the pericardium edge and under the diaphragm (Figure1).



**Figure 1:** Increased density due to hemothorax on the right, pericardial and sub-diaphragmatic free air view (white arrows) on preoperative chest x-ray.

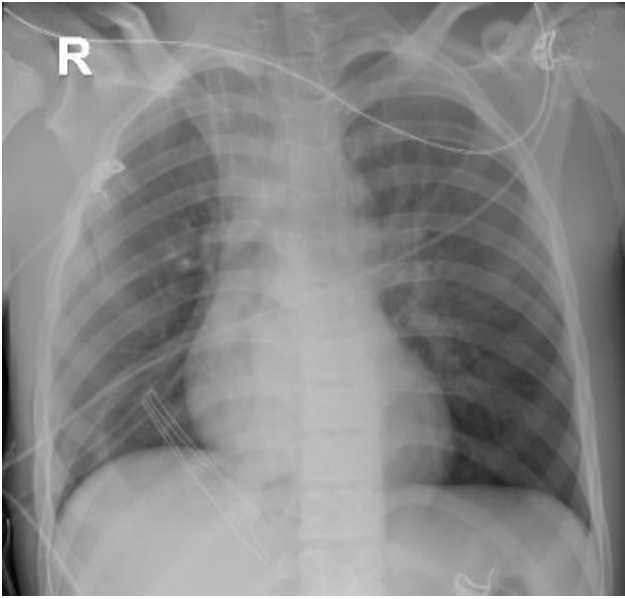
Considering the obtained clinical and radiological data, the operation decision was made and the patient was taken to the operating room. Since the thoracic pathology of the patient was a priority, video-assisted two-port thoracoscopy was performed with 10

mm and 5 mm trocar. The hematoma leading to atelectasis in the right lower lobe of the lung was removed from the 10 mm trocar and the right hemithorax was washed with warm saline. The bleeding focus was seen as the intercostal artery. Bleeding control was done. Although a rupture of approximately 10 mm was observed in the lower right corner of the pericardium, heart injury was not observed. The pericardium was not repaired to prevent tamponade development. After the bleeding control, the chest tube was placed and the procedure was terminated. Then, four-port laparoscopy was performed with 5 mm trocars. There was a trace of the blade passing through the left liver lobe and entering the stomach corpus. No active bleeding or bile leakage was observed in the liver (Figure 2). No pathology was observed in other organs. The perforated area on the anterior surface of the stomach was primarily sutured intracorporeally with 2/0 polyglactin suture.



**Figure 2:** a) Intraoperative view of pericardium rupture (black arrow). P: Pericardium SV: Left ventricle b) Intraoperative view of gastric perforation (white arrow) c) Intraoperative view of liver laceration (white arrow)

The procedure was terminated by washing the abdomen with warm saline solution. The patient was taken to the intensive care unit after the operation. Chest x-ray was normal on the postoperative day 1 (figure 3). Nasogastric drainage lasted 3 days. Since the general condition of the patient was good on the postoperative day 4, the nasogastric tube was removed and oral nutrition was started. Drainage from the chest tube was not hemorrhagic and was clear after the postoperative day 2. The patient's chest tube was removed on the postoperative day 4 and was discharged on the postoperative day 6. The 4-month follow up of the patient continues without any problem.



**Figure 3:** Chest x-ray on postoperative day 1 (The nasogastric catheter is not seen in the radiography because this roentgenogram taken after the patient pulled out the catheter by himself)

## Discussion

Injuries to multiple solid and luminal organs are possible in penetrating traumas. In case of delayed diagnosis, clinical conditions ranging from hemorrhagic shock to septic shock can be followed and treatment becomes difficult. When the benefit/risk ratio of exploration is evaluated, it is seen that exploration is better than late diagnosis. For this reason, the incision is traditionally extended from the xiphoid process to the pubic ramus to provide sufficient vision in an exploration (3). However, this also brings bad cosmetic results. Laparoscopy and thoracoscopy are used in a rising trend in many complex surgeries. However, the minimally invasive approach in trauma patients has not yet been universally accepted (4). Early diagnosis and treatment in trauma patients will protect the patient from fatal consequences caused by a late diagnosis perforation or vascular injury (5).

The traditionally accepted approach for trauma patients is an exploration with an incision extending from the subxiphoidal area to the pelvis. Although this approach is still valid for unstable patients, various algorithms have been developed for which patients can be approached minimally invasively in penetrating and blunt injuries in children (2-5). These algorithms can be extended to include thoracic trauma. In our case, it was decided to perform thoracoscopy to diagnose possible diaphragm rupture and esophageal perfora-

tion due to the presence of free air in the mediastinum and abdomen. Although many surgeons prefer laparotomy in abdominal injuries, the diagnostic value of laparoscopy in both blunt and penetrating traumas cannot be discussed.

Laparoscopy was used as a diagnostic tool in pediatric trauma patients initially to prevent negative laparotomy (6). However, parallel to the experience gained in minimally invasive approaches, these interventions have now begun to be performed for therapeutic purposes. Many procedures from bowel perforation repair to resection anastomosis procedures, from diaphragm rupture repair to solid organ repair, can be performed with minimally invasive technology and many disadvantages of open surgery are eliminated by this means. It is known that laparotomy is associated with more pain, more bleeding, risk of infection, risk of ventral hernia, prolonged hospitalization, prolonged recovery time, and poor cosmetic results (3). Studies have shown that laparoscopy has reduced the rate of negative laparotomy by 75% (7). It is obvious that laparoscopy cannot be used in patients with suspected vascular injury and who are hemodynamically unstable. In stable patients with blunt or penetrating injuries, laparoscopy is a very helpful diagnostic and therapeutic tool in the presence of free air, free fluid, or suspicious intestinal wall thickening in computed tomography (CT) (8). Laparoscopy is also very useful in diagnostic terms for patients whose physical examination is suspicious but cannot be diagnosed on CT. In this way, it is possible to prevent mortality and morbidity due to late diagnosis and complications of open surgery.

Good results have also been obtained in the non-surgical follow-up of solid organ injuries in cases where peritoneal penetration can be excluded by using helical computed tomography (HCT) in the case of a stab wound or gunshot (9). In addition to HBT, FAST also provides very useful clinical information, making the non-operative approach a safe alternative method (10). Since findings requiring operation were obtained in the FAST evaluation and physical examination performed in our patient, nonoperative approach and evaluation with HBT were not considered. The basis of laparoscopy to be performed in a trauma patient is to view all four quadrants in a way that evaluates all intestinal segments and solid organs, similar to the open approach (11). Besides, possible posterior gastric wall injuries and pancreatic injuries should be checked by entering the omentum minus space. In cases of penetrating injuries to the thoracoabdominal region, surgeons should be aware of diaphragm ruptures during insufflation that can cause sudden pneumothorax.

Despite careful imaging, the rate of overlooked injuries in diagnostic laparoscopy has been reported as 1-3% according to the adult literature (12-13). In the pediatric trauma series, this rate was reported as 0% (2-14). In our case, we clearly demonstrated all the injuries with minimally invasive procedures and performed the necessary treatment. In our case, there were two knife entry holes, which had access to both the thorax and the abdomen. After successfully detecting pericardial rupture, liver laceration, and gastric perforation by thoracoscopy and laparoscopy, respectively, the anterior gastric wall was repaired intracorporeally with a 2/0 polyglactin suture. Until now, one case of laparoscopy for multiple organ injury in a pediatric patient has been reported (3), and no pediatric patient with multiple organ injuries who underwent both thoracoscopy and laparoscopy in the same session has been reported. Our case contributes to the literature on this subject.

As a result; Laparoscopy and thoracoscopy can be safely preferred for diagnosis and treatment in children with penetrating injuries in stable conditions. In this way, along with the prevention of negative exploration, it is possible to prevent complications of open surgery such as wound infection, pain, ventral hernia, prolonged hospitalization, and prolonged recovery time. In future studies, it will be possible to reduce the negative exploration rate to the lowest levels following the use of minimally invasive methods together with auxiliary imaging techniques.

## References

- Carnevale N, Baron N, Delany H. Peritoneoscopy as an aid in the diagnosis of abdominal trauma: a preliminary report. *J Trauma* 1977;17(8):634-641.
- Feliz A, Schultz B, McKenna C, Gaines BA. Diagnostic and therapeutic laparoscopy in pediatric abdominal trauma. *J Pediatr Surg* 2006;41:72-77.
- Garg N, St. Peter SD, Tsao KJ, Holcomb GW. Minimally invasive management of thoracoabdominal penetrating trauma in a child. *J Trauma* 2006;61:211-212 .
- Chelly MR, Major K, Spivak J, Hui T, Hiatt JR, Marguiles DR. The value of laparoscopy in management of abdominal trauma. *AmSurg*. 2003;69:957-960.
- Gaines AB, Rutkoski JD. The role of laparoscopy in pediatric trauma. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:300-303
- Ross SE, Dragon GM, O'Malley KF, Rehm CG. Morbidity of negative celiotomy in trauma. *Injury* 1995;26:393-394.
- Ahmed N, Whelan J, Brownlee J, Chari V, Chung R. The contribution of laparoscopy in evaluation of penetrating abdominal wounds. *J AmCollSurg*. 2005;201:213-216.
- Smith RS, Fry WR, Morabito DJ, Koehler RH, Organ CH Jr. Therapeutic laparoscopy in trauma. *Am J Surg*. 1995;170:632-636.
- Chiu WC, Shanmuganathan K, Mirvis SE, Scalea TM. Determining the need for laparotomy in penetrating torso trauma: a prospective study using triple contrast-enhanced abdominopelvic computed tomography. *J Trauma*. 2001;51:860-868.
- Demetriades D, Velmahos G. Technology-driven triage of abdominal trauma: the emergence of nonoperative management. *AnnuRevMed*. 2003;54:1-15.
- Gorecki PJ, Cottam D, Angus LD, Shaftan GW. Diagnostic and therapeutic laparoscopy for trauma: a technique of safe and systematic exploration. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2002; 12:195-198
- O'Malley E, Boyle E, O'Callaghan A, Coffey JC, Walsh SR. Role of laparoscopy in penetrating abdominal trauma: A systematic review. *World J Surg* 2013;7:113-122.
- Villavicencio RT, Aucar JA. Analysis of laparoscopy in trauma. *J AmCollSurg* 1999;189:11-20
- Marwan A, Harmon CM, Georgeson KE, Smith GF, Muensterer OJ. Use of laparoscopy in the management of pediatric abdominal trauma. *J Trauma* 2010;69:761-794.

# İRİSİN VE VASKÜLER KONTRAKTİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

## IRISIN AND ITS EFFECTS ON VASCULAR CONTRACTILITY

Sadettin DEMİREL<sup>1</sup>, Serdar ŞAHİNTÜRK<sup>1</sup>, Fadıl ÖZYENER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

**Cite this article as:** Demirel S, Şahintürk S, Özyener F. Irisin And Its Effects On Vascular Contractility. Med J SDU 2021; 28(1): 163-170.

### Öz

Bu derleme, irisin hakkındaki mevcut bilgileri ve irisin vasküler tonusa aracılık etmedeki etkin rolünü özetleme çabasıdır. Egzersiz kronik, bulaşıcı olmayan hastalıkların, tip 2 diyabetin ve özellikle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde bir dayanak noktasıdır. Egzersiz/fiziksel aktiviteye yanıt olarak üretilen yeni bir miyokin olan irisin, beyaz yağ dokusunun 'esmerleşmesini' teşvik ederek enerji harcamalarında artışa neden olur. Bu hormonun ilk tanımında, öncül fibronektin tip III alan içeren protein 5'ten ayrılan irisin dolaşımdaki yüksek seviyeleri, insülin direncinin azalmasıyla düzelmiş glikoz homeostazı ile ilişkilendirilmiştir. İrisinin insanda farklı hedef doku veya organlar üzerindeki etkileri, sağlığın desteklenmesi veya çeşitli metabolik hastalıkların düzenlenmesinde fizyolojik işlevlerini ortaya çıkarmıştır. İrisinin işlevinin anlaşılmasının birçok hastalık ve gelişiminin anlaşılmasında anahtar olabileceğine inanılmaktadır. İrisinin metabolik düzenleme, enerji harcaması ve glikoz homeostazında kilit bir rol oynadığı gösterilmiştir. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan çeşitli çalışmalardan elde edilen yeni bulgular, irisin vasküler aktiviteyi modüle etmek gibi başka olumlu etkilere de sahip olabileceğini ve böylece egzersiz kaynaklı birçok sağlık yararına aracılık ettiğini göstermektedir. Deneysel bulgular, irisin hipertansiyon gibi anormal vazokonstriksiyona bağlı hastalıkların tedavisinde yararlı bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, irisinin rolü ve iş-

levi hakkındaki veriler tartışmaya yol açmıştır. Hipertansiyon tedavisinde irisin etkinliğini belirlemek için daha ayrıntılı mekanizma çalışmaları ve in vivo çalışmalar gereklidir. İrisinin etki mekanizmalarının anlaşılmasındaki bir başka güçlü sınırlama ise, insanlarda ve hayvanlarda bugüne kadar halen tanımlanamayan irisin reseptörü hakkındaki bilgi eksikliğidir.

**Anahtar Kelimeler:** İrisin; egzersiz; vazodilatasyon; vasküler düz kas

### Abstract

This review is a thoughtful attempt to summarize the current knowledge of irisin and its effective role in mediating vascular tone. Exercise is a mainstay of prevention of chronic, non-communicable diseases, type 2 diabetes and cardiovascular disease in particular. Irisin, a novel myokine produced in response to exercise/physical activity, leads to increased energy expenditure by stimulating the 'browning' of white adipose tissue. In the first description of this hormone, increased levels of circulating irisin, which is cleaved from its precursor fibronectin type III domain-containing protein 5, were associated with improved glucose homeostasis by reducing insulin resistance. The action of irisin on different targeted tissues or organs in human being has revealed its physiological functions for promoting health or executing the regulation of variety of metabolic diseases. It is believed that understanding irisin's function may be the key to

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: sdemirel@uludag.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 11.04.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.07.2020

ORCID IDs of the authors: S.D. 0000-0002-3629-5344; S.Ş. 0000-0002-7612-0055;

F.Ö. 0000-0002-4606-6596



comprehend many diseases and their development. It has been demonstrated that irisin plays a key role in metabolic regulation, energy expenditure and glucose homeostasis. New findings from various studies carried out in both animals and humans suggest that irisin might also have other favorable effects, such as modulating vascular activity, thus mediating many exercise-induced health benefits. Experimental findings suggest that irisin might be a useful agent for treating abnormal vasoconstriction-related diseases such as hypertension. However, data on the role and

function of irisin have prompted controversy. More detailed mechanism studies and in vivo studies are necessary to establish the efficacy of irisin for treating hypertension. Another strong limitation to the understanding of irisin mechanisms of action is the lack of knowledge about its receptor, which until now remains unidentified in humans and in animals.

**Keywords:** Irisin; exercise; vasodilation; vascular smooth muscle

## Giriş

Tıptaki büyük ilerlemelere rağmen arteriyel hipertansiyon, diabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığının uygun şekilde tedavisi büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Teşhis ve tedavi edilmemiş arteriyel hipertansiyon veya diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı gelişimine ve sonuç olarak kardiyovasküler sorunların oluşmasına yol açabilir (1).

Koroner arter hastalığı ve inmenin ana nedeni olan ateroskleroz, gelişmiş dünyada önde gelen ölüm nedenidir (2,3). Patofizyolojik mekanizmaları ve ateroskleroz etiyojisi oldukça karmaşıktır (4). Bunlar arasında, endotelial disfonksiyon ve enflamasyon kritik bir rol oynar (5). Çeşitli risk faktörleri, aterosklerozun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunan endotel hasarını indükleyebilir (2,6-8). Endotel hasarına karşı enflamatuvar yanıtları kan damarlarında vasküler lezyonların gelişmesi izler (9). Bu nedenle, endotel hasarının önlenmesi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir terapötik hedef olabilir.

İskelet kası son yıllarda endokrin organ olarak tanımlanmıştır (10). Miyokinler olarak bilinen, egzersiz sırasında veya hemen sonrasında iskelet kasından salınan sitokinler, egzersizin metabolizma ve kardiyovasküler sistem üzerindeki yararlı etkilerine aracılık eder (11,12).

İrisin, yukarıda belirtilen kronik hastalıkların gelişiminde ve ilerlemesinde önleyici ya da tedavi edici rol oynayabilme potansiyeline sahip yeni keşfedilen bir proteindir. Sağlıklı iken ve hastalık durumunda insan plazmasında ölçülen yeni tanımlanan bir miyokin olan irisinin kesin işlevleri henüz tam olarak belirlenmemiştir ve bu kapsamda daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

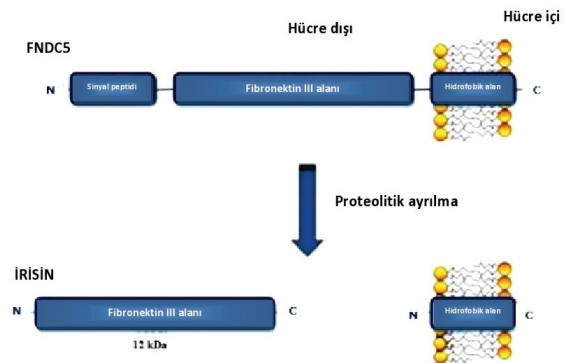
## İrisin

2012 yılında keşfedilen irisin, beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanma-

sını artıran termojenik bir proteindir. İrisin proteini düzenli egzersiz yapıldığında iskelet kasından salınır ve kişiyi bazı metabolik hastalıklardan korur (13).

## İrisinin Biyokimyasal Yapısı

İrisin, 112 amino asitten oluşan 12,587 kDa ağırlığında hormon benzeri bir polipeptittir ve fibronektin tip III alanı içeren protein 5 (FNDC5) olarak bilinen 196 amino asitli membran bazlı bir proteinin karboksi terminalinden türetilir (13). İrisinin oluşumu için FNDC5 proteinini kesen enzim halen bilinmemektedir. Fare ve sıçanlarda 209 aminoasitten oluşan bir protein olan FNDC5, N-terminalinde 29 aminoasitli bir sinyal dizisine sahiptir; bunu, irisin veya fibronektin III (FNIII) alanı, bağlayıcı bir peptid, transmembran bir alan ve 39 aminoasitli sitoplazmik bir segment takip eder (14,15). FNDC5 ayrıca, fibronektin tip III tekrarlarını içeren protein 2 (FRCP2) ve peroksizomal protein (PeP) olarak da adlandırılmaktadır. Fibronektin tip III alanları genellikle beta ipliklerinin ve rastgele bobinlerin bir kombinasyonundan oluşur (Şekil 1). İrisin iskelet kası, adipoz doku, karaciğer, pankreas, kalp ve beyin gibi doku ve organlara spesifik hücrelerin işlevini belirlemek için sinyal gönderen güçlü bir elçidir (13,16,17).

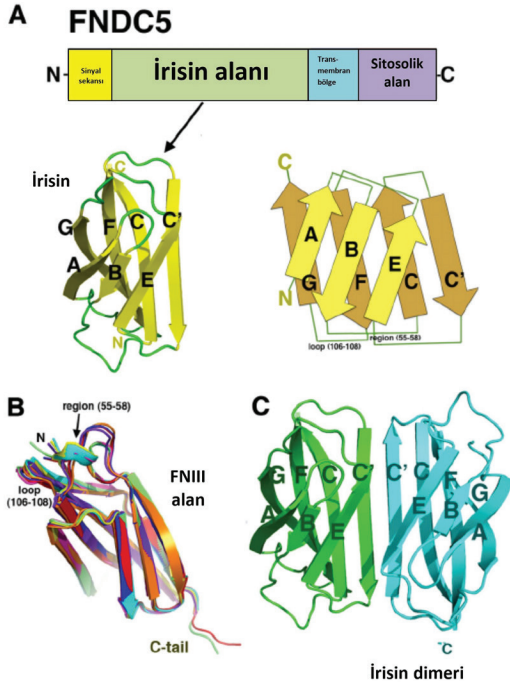


**Şekil 1**

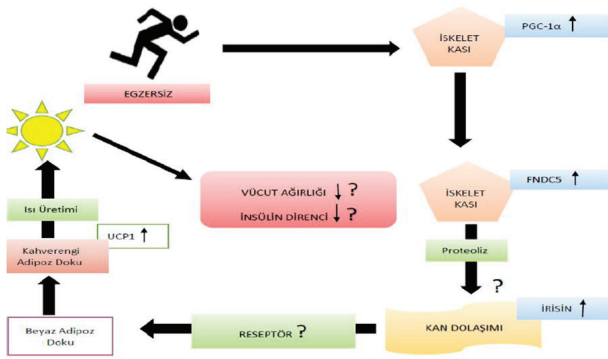
FNDC5 molekülünün proteolitik parçalanmasıyla irisinin oluşumu (13)



iskelet kası ve kalpte glikoz alımını teşvik ederek, hepatik glikoz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek ve pankreas hücre fonksiyonunu iyileştirerek insülin direncinde ve tip 2 diyabette terapötik etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (Şekil 5) (17,31,32). İrisinin bu ve diğer birçok fizyolojik işlevi, p38 mitojen ile aktive olan protein kinaz (p38 MAPK) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) aktivasyonu ile ortaya çıkar (16,33).



**Şekil 4**  
İrisinin kristal yapısı (14)



**Şekil 5**  
Enerji harcanmasını teşvik etmek için irisinin önerilen yolu (32)

### İrisin ve Egzersiz İlişkisi

Boström ve ark. irisinin keşfini duyurdıkları çalışma-

da, farklı irisın fragmanlarının insan ve fare plazmasında mevcut olduğunu ve iskelet kasındaki FNDC5 ifadesindeki değişimlerin bu yapıların seviyelerinde etkili olduğunu belirlemiştir. Çalışmada, egzersiz sonrası iskelet kasındaki FNDC5 ekspresyon düzeyindeki artışa paralel olarak bir süre sonra dolaşımdaki irisın düzeyinin de arttığı gösterilmiştir (13).

İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalar Boström ve arkadaşlarını destekler niteliktedir. Kraemer ve ark. egzersiz sonrası ilk birkaç saat içerisinde dolaşımdaki irisın düzeyinin geçici olarak yükseldiğini göstermiştir (34). Başka bir çalışmada ise, dolaşımdaki irisın düzeyinin akut egzersiz ile yaklaşık % 20 oranında arttığı gösterilmiştir (24). Hecksteden ve ark. hem akut hem de kronik egzersiz sonrası dolaşımdaki irisın düzeyinin anlamlı şekilde etkilenmediğini bildirmiştir (35). Diğer bir çalışmada ise, kronik egzersiz sonrası PGC1-α ve FNDC5 ifadelerindeki artışa rağmen dolaşımdaki irisın düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir (15).

İrisin salınımının egzersiz ile uyarıldığını gösteren çalışmalar olsa da; düzenli fiziksel aktivite ve egzersizin plazma irisın seviyeleri üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar hem çocuklarda hem de yetişkinlerde halen çelişkilidir (36). Egzersiz sonrası irisın seviyesindeki artışlar egzersizin tipine bağlı olarak değişebilmektedir. Direnç egzersizleri dayanıklılık egzersizlerine göre irisın seviyelerinde anlamlı düzeyde daha fazla artış meydana getirmiştir (37). Bununla birlikte, farklı şiddette yapılan egzersizler sırasında artan metabolik ihtiyaca göre irisın seviyelerinin artışında değişkenlik olduğu bildirilmiştir (38).

Egzersiz, hipertansiyon için farmakolojik olmayan önemli bir tedavi olarak görülmektedir. Ancak, bu etkinin altında yatan mekanizmalar henüz tamamen açıklığa kavuşturulamamıştır. Egzersiz sırasında başlıca iskelet kası hücreleri tarafından salınan irisın, diabetes mellitus ve obezite gibi metabolik hastalıklarda koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir. İrisin ile metabolik hastalıklar arasındaki yakın ilişki nedeniyle irisın kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayabileceği hipotezine dayanarak farklı tür ve damar preparatlarında bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmada, irisın ile ilgili güncel bilgiler verilerek irisın vasküler tonus üzerine etkilerinin ve bu etkilerde rol oynayan olası mekanizmaların belirlenmesine ilişkin literatürde yer alan çalışmalar derlenmiştir.

Klinik çalışmalar, yeni tanı konulan tip II diyabetik hastalarda dolaşımdaki irisın düzeylerinin endotel-bağımlı vazodilatasyonla pozitif ilişkili olduğunu ve düşük irisın düzeylerinin obezitede endotel disfonksiyonu ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (39,40).

### İrisinin Vasküler Tonus Üzerine Etkileri

İrisinin keşfedilmesiyle, bu proteinin obezite ve diabetes mellitus başta olmak üzere birçok metabolik hastalığın tedavisinde kullanılabilecek yeni potansiyel bir ajan olabileceği umudu doğmuştur. Günümüzde özellikle insülin direnci, obezite ve tip II diabetes mellitus ile bu hastalıklara bağlı olarak gelişen hipertansiyon ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmaktadır. Bu bağlamda, irisinin adi poz dokuda UCP-1 ifadesinde artış sağlayarak termogenez ve kilo kaybı ile sonuçlanan enerji metabolizmasının düzenlenmesinde sahip olduğu anahtar rolüne ek olarak, vasküler tonus üzerine doğrudan etkileri ile özellikle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik etkiler gösterebileceği değerlendirilmiştir.

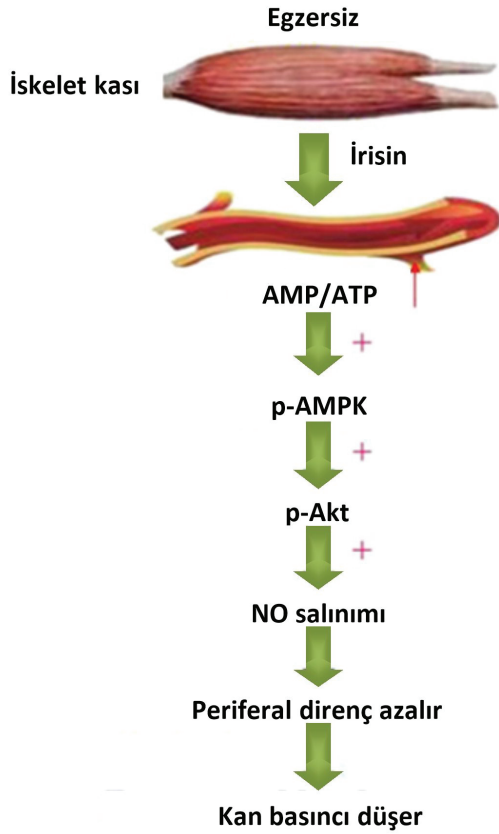
Zhang ve ark., rekombinant insan irisinin sıçanların 3. beyin ventrikülüne uygulanması durumunda hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinde nöronları aktive ettiğini tespit etmiştir. İrisinin merkezi olarak verilmesi kan basıncını ve kardiyak kontraktileti artırır. Eksojen irisin, atenololün neden olduğu kardiyak kasılma inhibisyonunu tersine çevirmiştir. Buna karşılık, periferik irisin uygulaması hem kontrol hem de kendiliğinden hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürmüştür. İrisin mezenterik arter halkalarını ATP'ye duyarlı potasyum kanalları aracılığıyla genişletmiştir (41).

Han ve ark., yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez farelerde irisinin endotel fonksiyonu üzerine doğrudan bir vasküler koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmıştır. Erkek C57BL/6 farelerine irisin uygulanarak veya uygulanmayarak yem verilmiştir ya da yüksek yağlı bir diyet uygulanmıştır. Aortik endotel fonksiyonu endotel bağımlı vazodilatasyon ölçülerek belirlenmiştir. Aortta nitrik oksit (NO) tespit edilmiştir. İrisinin endotel hücrelerinde AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), Akt ve endotelial NO sentaz (eNOS) fosforilasyon seviyeleri üzerindeki etkisi belirlenmiştir. İrisinin AMPK-eNOS yolağındaki rolünü incelemek için insan umbilikal ven endotel hücreleri kullanılmıştır. Asetilkolinle uyarılmış endotel bağımlı vazodilatasyon obez farelerde kontrol farelerine kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Obez farelere irisin uygulanması endotel bağımlı vazodilatasyonu önemli ölçüde artırmış ve endotel fonksiyonunu iyileştirmiştir. İrisinin bu faydalı etkisi AMPK, Akt ve eNOS inhibitörlerinin varlığında kısmen zayıflatılmıştır. Obez farelere irisin uygulanması endotelial hücrelerde AMPK, Akt ve eNOS'un NO üretimini ve fosforilasyonunu artırmıştır. Bu faktörler in vitro insan umbilikal ven endotelial hücrelerinde de irisin ile geliştirilmiştir. AMPK ekspresyonunun küçük susturucu RNA tarafından

baskılanması irisin kaynaklı eNOS ve Akt fosforilasyonu ve NO üretimi ile bloke edilmiştir. Araştırmacılar böylece, irisinin yüksek yağlı diyet kaynaklı obez farelerin aortundaki endotel fonksiyonunu iyileştirdiğine dair ilk kanıtı elde ederek; bu koruyucu etki için mekanizmanın AMPK-eNOS sinyal yolunun aktivasyonu ile ilgili olduğunu göstermiştir (42).

Jiang ve ark., fare mezenterik arterlerinde irisinin vasküler aktivite üzerindeki etkilerini ve içerdiği mekanizmaları araştırmıştır. İrisinin endotelialyumu olan veya olmayan mezenterik arterlerde gevşemeyi konsantrasyona bağımlı şekilde indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca, endotel-intakt mezenterik arterler üzerindeki irisin kaynaklı vazorelaksasyon etkilerinin L-NAME veya ODQ ön muamelesi ile azaltıldığı gösterilmiştir. Buna karşın, seçici olmayan bir siklooksijenaz inhibitörü olan INDO ile ön muamele, irisine bağlı gevşemeyi modüle etmemiştir. Bunun yanında, hücre dışı  $Ca^{+2}$  akışı ve hücre içi  $Ca^{+2}$  salınımı nedeniyle oluşan kasılma da irisin tarafından inhibe edilmiştir. Bu sonuçlar, irisinin indüklediği endotel bağımlı gevşemeye prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)-siklik adenosin monofosfat (cAMP) bağımlı mekanizmanın değil NO-guanozin 3', 5'-siklik fosfat (cGMP) bağımlı yolağın aracılık ettiğini göstermiştir. Endotel bağımsız gevşemenin ise, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının (VDCCs) ve hem IP3R hem de RyR kanalları yoluyla hücre içi  $Ca^{+2}$  salınımının bloke edilerek  $Ca^{+2}$  akışının inhibe edilmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (43).

Fu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erkek Wistar-Kyoto (WKY) sıçanlarının ve kendiliğinden hipertansif sıçanların kan basınçları karotid arterden izlenmiştir. Çalışmada, akut intravenöz irisin enjeksiyonunun kendiliğinden hipertansif sıçanlarda kan basıncını düşürdüğü, ancak WKY sıçanlarda düşürmediği bulunmuştur. İrisin kendiliğinden hipertansif sıçanların fenilefrin ile önceden kastırılmış mezenterik arterlerinde tek başına doğrudan vazorelaksasyon etkisi göstermemiştir. Bununla birlikte, irisin kendiliğinden hipertansif sıçanların mezenterik arterlerinde asetilkolin kaynaklı vazorelaksasyonu artırmıştır. Bunun 100  $\mu$ mol/L L-NAME uygulaması ile tersine çevrilebilmesi nitrik oksitin buradaki rolünü göstermiştir. İrisin endotel hücrelerinde NO üretimini ve endotelial nitrik oksit sentazın fosforilasyonunu artırmıştır. 5'-AMP ile aktive olan protein kinaz, irisinin vazorelaksasyon etkisine dahil olmuştur; çünkü bir inhibitörü olan C bileşiği (20  $\mu$ mol/L) endotelial hücrelerde eNOS ve protein kinaz B (Akt) fosforilasyonunda irisine bağlı artışı ve mezenterik arterlerde vazodilatasyonu bloke etmiştir (Şekil 6) (44).



### Şekil 6

İrisinin vazorelaksasyon ve kan basıncını düşürücü etkisinde rol aldığı önerilen sinyal mekanizması (44)

Hou ve ark., irisinin obezitede heme oksijenaz-1 (HO-1)/adiponektin aksının düzenlenmesi yoluyla perivasküler adipoz doku (PVAT) disfonksiyonunu iyileştirip iyileştiremeyeceğini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada, C57BL/6 farelere irisin ile birlikte veya irisinsiz yüksek yağlı bir diyet uygulamıştır. PVAT(+) veya PVAT(-) torasik aort halkalarının fenilefrine konantrasyona bağlı yanıtları organ banyosunda çalışılmıştır. HO-1 ve adiponektinin protein düzeyleri Western-Blot ile belirlenmiştir. Perivasküler adipoz dokuda UCP-1, Cidea ve TNF- $\alpha$  gen ekspresyonu ise gerçek zamanlı PCR ile analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, obez farelerin irisin ile muamele edilmesinin glikoz ve lipid metabolizmasını geliştirdiği, TNF- $\alpha$  ve malondialdehitin plazma seviyelerini düşürdüğü ve plazma adiponektin seviyelerini artırdığı belirlenmiştir. PVAT'ın anti-kontraktıl etkileri, yüksek yağlı diyet farelerinde zayıflatılmış ve bu zayıflama, yüksek yağlı diyet farelerine irisin uygulanarak restore edilmiştir. İrisin uygulanmış yüksek yağlı diyet farelerinde PVAT(+) aort halkalarının HO-1 inhibitörü ve adiponektin reseptör bloke edici peptit ile inkübasyonu, irisinin PVAT fonk-

siyonu üzerindeki faydalı etkilerini ortadan kaldırmıştır. Aynı sonuçlar, irisin uygulanmış yüksek yağlı diyet farelerinde ex vivo'da da gözlenmiştir. Yüksek yağlı diyet farelerinin irisin ile muamelesi, HO-1 ve adiponektinin protein seviyelerini önemli ölçüde artırırken; PVAT'ta süperoksit üretimini ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu azaltmıştır. İrisin muamelesi, yüksek yağlı diyet farelerinin perivasküler adipoz dokularında kahverengi adiposit belirteçleri UCP-1 ve Cidea ekspresyonunu artırmıştır. Sonuç olarak, irisin diyetle indüklenen obez farelerde torasik aortta PVAT'ın anti-kontraktıl özelliklerini iyileştirmiştir. İrisinin koruyucu etkilerine aracılık eden mekanizmanın, PVAT'ta HO-1/adiponektin aksının up-regülasyonu ve PVAT'ın kahverengileşmesi ile ilgili olduğu görülmüştür (45).

Ye ve ark., primer kültürlenmiş sıçan mezenterik arter endotel hücrelerinde irisinin, hücre içi depolardan salınan  $Ca^{+2}$  yerine hücre dışı  $Ca^{+2}$  akışına bağlı olarak  $[Ca^{+2}]_i$  artışına neden olduğunu belirtmiştir. Dahası,  $[Ca^{+2}]_i$  deki irisin kaynaklı artışlar bir TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) inhibitörü tarafından tamamen ortadan kaldırılmıştır. İrisin, sıçan mezenterik arterlerinin endotel bağımlı vazodilatasyonunu indüklemiştir. Buna karşın, irisinin endotel bağımsız vazodilatasyon üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür. Ayrıca, TRPV4 inhibitörü varlığında irisin kaynaklı vazodilatasyon tamamen ortadan kalkmış ve bu da TRPV4 kanallarının endotel bağımlı vazodilatasyonda rolünün olduğunu göstermiştir (46).

### Sonuç

Vazoreaktivite hipertansiyon, baş ağrısı ve inme gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda temel öneme sahiptir. İrisinin farklı etkileri keşfedilse de, kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve potansiyel vasküler aktivitesi hakkında çok az şey bilinmektedir. İrisinin periferik vazodilatatör etkisi yapılan sınırlı sayıda çalışma ile gösterilse de; endotel-bağımlı ve endotel-bağımsız vasküler düz kas kasılma-gevşeme yanıtlarına etkilerinin altında yatan mekanizmalar açıklanmamıştır. Bu durum, irisinin vasküler dokudaki fonksiyonel etkilerinin ve bu etkilerde rol oynayan mekanizmaların net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulduğuna işaret etmektedir.

### Kaynaklar

1. Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyżko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Nov;28(11):1571-1575.
2. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407(6801):233-41.
3. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review.

- Heart (British Cardiac Society) 2012;98(3):177-84.
4. Stefano R, Massimiliano C, Marina C, Rossella M, Chiara P, Alessio L, et al. A score including ADAM17 substrates correlates to recurring cardiovascular event in subjects with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;239(2):459-64.
  5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.
  6. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annual Review of Pathology* 2009;4:71-95.
  7. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115(10):1285-95.
  8. Chen CH, Jiang W, Via DP, Luo S, Li TR, Lee YT, et al. Oxidized low-density lipoproteins inhibit endothelial cell proliferation by suppressing basic fibroblast growth factor expression. *Circulation* 2000;101(2):171-7.
  9. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(23):2129-38.
  10. Pedersen BK, Akerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 2007;103(3):1093-8.
  11. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013;1281:141-59.
  12. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(8):457-65.
  13. Boström, P, Wu, J, Jedrychowski, MP, Korde, A, Ye, L, Lo, JC et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-8.
  14. Schumacher, MA, Chinnam, N, Ohashi, T, Shah, RS, Erickson, HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit  $\beta$ -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem* 2013;288(47):33738-44.
  15. Norheim, F, Langleite, TM, Hjorth, M, Holen, T, Kielland, A, Staheim, HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014;281(3):739-49.
  16. Zhang, Y, Li, R, Meng, Y, Li, S, Donelan, W, Zhao, Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*, 2014;63(2):514-25.
  17. Liu, S, Du, F, Li, X, Wang, M, Duan, R, Zhang, J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic  $\beta$  cells. *PLoS One*, 2017;12(4):e0175498.
  18. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008;454(7203):463-9.
  19. Austin S, St-Pierre J. PGC1 $\alpha$  and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci* 2012;125(Pt 21):4963-71.
  20. Novelle MG, Contreras C, Romero-Pico A, Lopez M, Dieguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013, 2013:746281.
  21. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka K, Schering L, Langhammer M, Hoefflich A, et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci* 2014;10(3):338-49.
  22. Xu, B. BDNF (I)rising from exercise. *Cell Metab*, 2013;18(5):612-4.
  23. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):E769-78.
  24. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61(12):1725-38.
  25. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience* 2013;240:155-62.
  26. Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Cicek D. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013;50:13-8.
  27. Aydin S, Kuloglu T, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, Kalayci M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014;52:68-73.
  28. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013;8(4):e60563.
  29. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol* 2014;592(5):1091-107.
  30. Chen, N, Li, Q, Liu, J, Jia, S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(1):51-9.
  31. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4899-907.
  32. Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update. *Peptides* 2014;54:89-100.
  33. Rizk FH, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2016;94(4):359-62.
  34. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res* 2014;46(2):150-4.
  35. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013;11:235.
  36. Palacios-González, B, Vadillo-Ortega, F, Polo-Oteyza, E, Sánchez, T, Ancira-Moreno, M., Romero-Hidalgo, S, et al. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: a direct relation with leptin. *Obesity* 2015;23(4):729-32.
  37. Tsuchiya, Y, Ando, D, Takamatsu, K, Goto, K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism* 2015;64(9):1042-50.
  38. Daskalopoulou, SS, Cooke, AB, Gomez, YH, Mutter, AF, Filipaios, A, Mesfum, ET, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *Eur J Endocrinol* 2014;171(3):343-52.
  39. Xiang L, Xiang G, Yue L, Zhang J, Zhao L. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis* 2014;235(2):328-33.
  40. Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(3):339-43.
  41. Zhang W, Chang L, Zhang C, Zhang R, Li Z, Chai B, et al. Central and peripheral irisin differentially regulate blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015;29(2):121-7.
  42. Han F, Zhang S, Hou N, Wang D, Sun X. Irisin improves en-

- dothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309(9):H1501-8.
43. Jiang M, Wan F, Wang F, Wu Q. Irisin relaxes mouse mesenteric arteries through endothelium-dependent and endothelium-independent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;468(4):832-6.
  44. Fu J, Han Y, Wang J, Liu Y, Zheng S, Zhou L. Irisin lowers blood pressure by improvement of endothelial dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO pathway in the spontaneously hypertensive rat. *J Am Heart Assoc* 2016;5(11):e003433.
  45. Hou N, Liu Y, Han F, Wang D, Hou X, Hou S. Irisin improves perivascular adipose tissue dysfunction via regulation of the heme oxygenase-1/adiponectin axis in diet-induced obese mice. *J Mol Cell Cardiol* 2016;99:188-96.
  46. Li Y, Xu M, Hu M, Zhang H, Tan X, Li Q. TRPV4 is involved in irisin-induced endothelium-dependent vasodilation. *Biochem and Biophys Res Commun* 2017;495(1):41-5.



# BESİN, İLAÇ VE VARFARİN ÜÇGENİNDE, VARFARİNİN FARMAKOKİNETİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF THE PHARMACOCINETICS OF WARFARIN IN THE TRIANGLE OF FOOD, DRUG AND WARFARIN

Esra DEMİRTÜRK<sup>1</sup>, Emel Öykü ÇETİN UYANIKGİL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Teknoloji A.D

<sup>2</sup>Ege Üni. Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Böl., Farmasötik Teknoloji A.D, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik B.D.

**Cite this article as:** Demirtürk E, Çetin Uyanıkgil EÖ. Evaluation of the Pharmacocinetics of Warfarin in the Triangle of Food, Drug and Warfarin. Med J SDU 2021; 28(1): 171-178.

### Öz

İyi yönetilen ve planlanan varfarin tedavisi önemli bir antikoagülan seçenek olmuştur ve antikoagülasyon sağlayıcılarının rehberliği optimum sonuçları elde etmeyi kolaylaştırmıştır. Karmaşık farmakokinetik ve farmakodinamik profiline rağmen, varfarin, günümüzde de en yaygın kullanılan oral antikoagülan ajanlardan biridir. Bu ajan ile optimal antikoagülasyona ulaşmak, birçok gıda ve ilaç etkileşimi nedeniyle klinik olarak zordur. Varfarin ile yapılacak ilaç tedavisi her bir hastaya özgü olacak şekilde uyarlanmalıdır. Varfarin ile birlikte kullanılacak bitkisel ilaçların ve diğer ilaçların varfarinin etkinliğini arttırabileceği veya ilaç toksisitesini azaltabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Uygunsuz antikoagülasyon kontrolü, hastaları sırasıyla aşırı ve yetersiz koagülasyon nedeniyle kanama veya tromboembolik komplikasyon riskinde artışa maruz bırakabilmektedir. Özellikle K vitamini alımındaki dalgalanmaların, varfarin ile tedavi edilen hastalarda antikoagülasyon derecesi üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Ek olarak, çeşitli diyet takviyeleri ve bitkisel ürünlerin kullanımındaki artış da antikoagülan seviyelerinde istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Bu derlemenin amacı, en sık kullanılan ilaçlar, besin ve diyet takviyelerinin varfarinin farmakokinetiği üzerindeki etkilerini tartışmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç-besin etkileşimleri, antikoagülanlar, varfarin, farmakokinetik, biyoyararlanım

### Abstract

The warfarin treatment which is well managed and planned has been an important anticoagulation alternative and guidance of anticoagulant providers has been a promoter for obtaining optimum results. Warfarin is currently one of the most widely used oral anticoagulants despite its complex pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. It is clinically difficult to reach optimal anticoagulation with this agent due to its multiple food and medicine interactions. Drug therapy with warfarin should be individualized to each patient. It should be kept in mind that herbal medicines and other medicines that can be used with warfarin may increase the effectiveness of warfarin or reduce drug toxicity. Inappropriate control and monitorization of anticoagulation may expose patients to excess or ineffective anticoagulation leading to hemorrhage or thromboembolic complication risks, respectively. Especially fluctuations in vitamin K intake has a significant effect on the degree of anticoagulation in patients receiving warfarin treatment. Additionally, various dietary supplements and recent increase in herbal medicinal products may lead to undesirable results in levels of anticoagulation. The aim of this review is to discuss the effects of most frequently used drugs, food and dietary supplements on the pharmacokinetics of warfarin.

**Keywords:** Drug-food interactions, anticoagulants, warfarin, pharmacokinetic, bioavailability

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: emel.oyku.cetin@ege.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 06.05.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 15.09.2020

ORCID IDs of the authors: E.D. 0000-0002-8918-0073 ; E.Ö.Ç.U. 0000-0001-8822-9130



## Giriş

Koagülasyon; kanda bulunan kan pulcuklarının hava ile temas etmesi sonucu tortu halinde birikerek kanın pıhtılaşması iken; antikoagülasyon ise bu pıhtılaşmanın oluşmaması veya engellenmesi durumudur. Antikoagülasyon tedavisi lokalizasyon ve klinik tablo açısından geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Tromboembolik hastalıkların profilaksi ve tedavisinde yaşamsal önem taşıyan vazgeçilemez bir tedavi yöntemidir. Arteriyel tromboembolizm dâhil olmak üzere tromboembolik hastalıklar, dünyadaki mortalitenin başlıca nedenleridir. Bu hastalıklar önemli morbidite ve sağlık harcamalarıyla bağlantılıdır. Tedavide önemli değişiklikler olmasına rağmen çoğunlukla antikoagülan ilaçların parenteral veya oral yolla kullanımları tercih edilmektedir (1, 2).

Koroner kalp hastalıkları ve inmeden sonra sık görülen kardiovasküler olaylardan üçüncüsü venöz tromboembolizmdir. Oral antikoagülan kullanımı için, kılavuzlarda öncelikle inme riski olan atrial fibrilasyon (AF) hastalarının ayırt edilmesi önerilmektedir. AF'nin en ciddi komplikasyonu tromboembolizmdir. İnme riskini 3-6 kat arttırması, tüm inmelerin yaklaşık %15-20'sinden sorumlu olması ve AF ile ilişkili inmelerin ciddi seyretmesi (inme geçiren olguların AF'li olguların %60'ının engelli kalmaya, %20'sinin ölüme sonuçlanması) sıklıkla karşılaşılan durumlardır (3-5).

İnme riskini tespit etme ve AF hastalarında antitrombotik tedaviye başlarken kılavuzluk etmesi için, CHA2DS2-VASc skorlamasının kullanılması önerilmektedir. CHA2DS2-VASc skoru AF olan hastalarda tromboemboli riskini belirlemede kullanılan güncel bir skorlama sistemidir. Bu sistemde konjestif kalp yet-

mezliği, hipertansiyon, ileri yaş, diyabet, kadın cinsiyeti, inme ve vasküler hastalık varlığına göre bireysel bir puanlama oluşturularak antikoagülan tedavinin gerekli olup olmamasına yanıt bulunmaktadır (6).

Tablo 1'de yer alan hastalıklar ve hasta özellikleri tek tek puanlanarak her hasta için bir yıl içinde AF'ye bağlı inme geçirme olasılığı yıllık yüzde olarak belirlenir ve bu sonuca göre hastaya antikoagülan kullanımına karar verilir. Skor 0 ile 9 arasında değişir ve skor arttıkça yıllık inme oranı yükselir. Tablo 1'de hangi hastalık ve risk faktörü varlığında kaç puan alınacağı ilk iki sütunda ve alınan skor sonucunda yıllık inme oranının da yüzde kaç olacağı üçüncü ve dördüncü sütunda belirtilmiştir. Bu skorlamada yer alan özelliklere yakından bakıldığında 75 yaş ya da üzerinde olmak ve daha önce inme geçirmiş olmak AF varlığında hastanın skorlama yapıldıktan sonraki bir yıl içinde daha yüksek olasılıkla inme geçirebileceğini öngörmektedir (7).

İnmede koruyucu tedavide en çok tercih edilen ilaçlar, Aspirin (asetil salisilik asit-ASA), ASA+ Klopidoğrel, Vit K Antagonistleri (VKA) (Varfarin) ve Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK) (Direkt Trombin (FIIa) inhibitörleri (Dabigatran), Faktör Xa inhibitörleri (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) olarak sıralanabilir (7, 8).

1941 yılında ilk kez Karl Paul Link tarafından bulunan ve o tarihten beri kullanılan bir ilaç olan varfarin, K vitaminine (Vit K) bağlı faktör II, VII, IX ve X'u inaktif ederek antikoagülasyon sağlar. VKA'leri; derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE), nonvalvuler ve valvuler atrial fibrilasyonda inme profilaksisi, mekanik ve prostetik kalp kapak hastalıklarında ve ortopedik cerrahi operasyonu geçiren yüksek riskli

Tablo 1 CHA2DS2-VASc skorlama (6).

	Hastalık ve Risk Faktörü	Puan	SKOR	Yıllık inme oranı
C	Konjestif Kalp Yetmezliği	1 puan	0	%0
H	Hipertansiyon	1 puan	1	%1,3
A <sub>2</sub>	Yaş ≥75	2 puan	2	%2,2
D	Diabetes Mellitus	1 puan	3	%3,2
S <sub>2</sub>	İnme Öyküsü	2 puan	4	%4,0
V	Vasküler Hastalıklar	1 puan	5	%6,7
A	Yaş 65-74	1 puan	6	%9,8
S	Cinsiyet (Kadın)	1 puan	7	%9,6
			8	%12,5
			9	%15,2

hastalarda periferik emboli ve arteriyel hastalıkların profilaksisi gibi değişik medikal durumlarda endikedir.

VKA, uzun süreli oral antikoagülasyona ihtiyaç duyan hastaların bakımı için temel gereksinimlerden biridir. 1940'lardan bu yana heparin (fraksiyone olmayan heparin) ve 1980'lerden beri düşük molekül ağırlıklı heparin baskın olarak kullanılan parenteral antikoagülanlar olmuştur. Varfarin ise 1954'teki onayından sonra farmakokinetik ve farmakodinamik profilindeki karmaşıklığa rağmen, en yaygın kullanılan oral antikoagülan olmuştur. Varfarin kullanımındaki en büyük engel farmakolojik olarak çok sayıda besin ve ilaç ile etkileşime girmesi ve antikoagülasyon etkilerinin tahmin edilemiyor olmasıdır. Bunun yanında, kanama riskinin yüksek olması, rutin olarak dar tedavi aralığında tutabilmek için uluslararası normalize protrombin zaman oranı (INR) takipli doz gerektirmesi, hastaların eğitimi, teratojenite, deri nekrozu, değişken metabolizma ve uzun yarılanma ömrü gibi kullanımını kısıtlayan faktörler sıralanabilir. Bununla birlikte, tekrarlayan iskemik olay riskini kanama riskine karşı dengelemek için, oral antikoagülan ilaçlarla tedavi tedavisinin yönetiminde farmakokinetik ve farmakodinamik faktörler dikkate alınarak yaygın olarak kullanılmaktadır (9, 10).

Varfarin alan hastalar, reçeteli-reçetesiz ilaçlar, bitkisel ilaçlar, vitaminler veya diğer ürünler de dâhil olmak üzere herhangi bir yeni ilaç almadan önce tıbbi destek alınmalıdır. Birçok ilaç varfarinin etkinliğini değiştirebilir, bu da çok yüksek veya çok düşük bir INR ile sonuçlanabilir. En yaygın tezgâh üstü ağrı kesicilerden bazıları, örneğin: ibuprofen ve naproksen, varfarinin antikoagülan etkilerini artırır ve zararlı kanama olasılığını artırır. Bazı gıdalar da varfarinin etkinliğine müdahale edebilir. Hatırlanması gereken en önemli nokta, normal olarak tüketilen gıdaları tüketmek ve uzman tavsiyesi olmadan diyetle önemli değişiklikler yapmamaktır.

### Antikoagülasyon Tedavisinde Varfarin

Varfarin alımından sonra esasen tamamen absorbe olur ve 2 ila 6 saat arasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Ortalama kullanım dozu yaklaşık 5 mg/gün'dür, ancak bazı hastalarda 0,5 mg/gün kadar düşük veya bazılarında 50 mg/gün kadar yüksek bir doz verilebilir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, antikoagülasyon endikasyonu, Vit K alımı, vücut ağırlığı, albümin düzeyi ve etkileşen ilaç (lar) gibi faktörlerin hepsi bu değişkenliğe katkıda bulunabilir. Küçük bir dağılım hacmine (10 L/ 70kg) dağılır ve 0,2 L/ h/ 70kg gibi bir klirensle hepatik metabolizma ile elimine edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 35 saattir. Yarılanma ömrü oldukça uzun olduğundan ilacın tek doz

uygulanmasından sonra kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması yaklaşık 1 hafta gibi bir süreç almaktadır ve buna bağlı olarak günlük uygulamalardan sonra plazma konsantrasyonundaki dalgalanmalar ihmal edilebilecek düzeyde saptanmaktadır (11). Rasemat olarak uygulandığında R-varfarinin klerensi neredeyse S'nin yarısı kadardır. Buna karşılık R enantiyomerinin yarılanma ömrü S enantiyomerinden daha büyük olduğundan dağılım hacimleri aynı gibi görünmektedir. Her iki enantiyomeri de P450 enzimleri tarafından farklı şekilde metabolize edilmektedir. Bu nedenle, bu sistemi inhibe etme potansiyeline sahip olan her bileşik (ilaç veya fitokimyasal) varfarin metabolizmasını azaltabilir ve etkisini artırabilir. Bu nedenle bu enzimler tarafından metabolize edilen bileşikler de ayrıca varfarin metabolizmasını rekabetçi bir mekanizma ile inhibe etme potansiyeline sahiptir (12).

### Varfarin ve Vitamin K Etkileşimi

Varfarinin etkisini azaltabilen ve tromboz riskini artırabilecek en önemli grup yüksek miktarda Vit K içeren bitkiler olarak belirlenmiştir (13). Vit K pıhtılaşmada bir ko-faktördür ve bu nedenle, Vit K açısından zengin bitkiler varfarin kullanan hastalarda INR değerlerini azaltabilir.

Varfarin dozu hastalar arasında oldukça değişkendir ve mutlaka kişiselleştirilmelidir. Yaygın bir klinik uygulama olan varfarin ile antikoagülasyon tedavisi INR olarak ifade edilen protrombin zamanı kullanılarak izlenir ve güvenlik aralığı takibi yapılarak hasta Vit K diyeti konusunda bilgilendirilmelidir. Bir hasta varfarin tedavisine başladığında, Vit K açısından zengin besin kaynakları ve bunların kendi diyetindeki yeri ve miktarları konusunda temel bir eğitim almalıdır. Birçok çalışmada varfarin tedavisi alanların %80'inde INR seviyesinin tedavi sınırları içinde olmadığı anlaşılmıştır (14-16). INR<2 olmasıyla tromboembolik riskler artmakta, INR>4,5 üzerinde olmasıyla kanama oranı artmaktadır. Türkiye'de AF'si olup antikoagülasyon endikasyonu olan hastaların sadece %30'u VKA kullanılmaktadır ve VKA kullanan hastaların ancak %48'i kılavuzların önerdiği hedef INR değerlerine ulaşabilmektedir (17). Başlangıç eğitiminin güçlendirilmesi ve INR dalgalanmalarıyla ilgili riskler hakkında bilgilendirmenin yanında, varfarin alan hastalarda terapötik antikoagülasyonun daha iyi korunmasını sağlayan tutarlı ve stabil bir Vit K diyetine uyumun sağlanması son derece önemlidir (18, 19). 4,5 ila 10,0 arasındaki aşırı yükselmiş INR değerleri için majör bir kanama yoksa varfarini bir süre kesip INR'nin normal terapötik sınırlara düşmesini beklemek önerilmektedir. Bunun bilimsel temeli de antikoagülasyonu INR 4,5-10 arasıdayken Vit K ile tersine çevirmenin majör kanamaları önlemek açısından etkili olmadığına gösterilmiş

olmasıdır. INR 10'nun üzerinde ise 2,5 mg oral Vit K uygulamasının kanamayan hastalarda önerildiğini görmekteyiz. Majör kanamanın olmadığı stabil hastalarda intravenöz veya subkütan Vit K yerine oral Vit K tercih edilmelidir. Varfarine bağlı majör kanamaların olduğu durumlarda ise antikoagülasyonun hızlı geriye döndürülmesi gerekir. Hemostazın restorasyonu için Vit K'nın yeni pıhtılaşma faktörleri sentezleyebilmesi ve INR'nin düşürülmesinde etkili olabilmesi için 12-24 saate ihtiyaç vardır. Bu durumda taze donmuş plazma ya da kalp veya böbrek yetmezliği olan hastalarda protrombin kompleks konsantreleri (kriyopresipitat) kullanılması gerekir. Taze donmuş plazma ya da kriyopresipitatta bulunan Faktör VIIa'nın yarılanma ömrü sadece 6-8 saat iken varfarinin yarılanma ömrü 36 saat olduğundan hem kriyopresipitat hem de taze donmuş plazma uygulanırken uzun süreli varfarin nötralizasyonunu sağlayabilmek için bu ajanların 5-10 mg Vit K'nın yavaş enjeksiyonu ile kombine edilmesi gerekmektedir (20).

INR'nin takibinin çok mümkün olmadığı durumlarda varfarin dozlarının günlük kullanım miktarları Tablo 2'de özetlenmiştir.

### Varfarin ve Diğer İlaç, Besin Etkileşimleri

Çeşitli reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçlar, yiyecekler ve bitkisel takviyeler varfarinin farmakokinetiğini (emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) ve farmakodinamiğini (antikoagülan etkisi) değiştirir (Tablo 3) (22).

Teorik olarak, varfarinin antikoagülan etkisi absorpsiyonunda bir azalma ile azaltılabilir. Enzim inhibisyonu veya indüksiyonu da, çoğu varfarin-ilaç etkileşimlerine yol açan başka bir potansiyel mekanizmadır. Varfarini inaktif metabolitlere metabolize eden enzimlerin inhibisyonu, varfarinin klirensinin azalmasına ve antikoagülan etkisinin güçlendirilmesine yol açabilmektedir. Buna karşılık, varfarini metabolize eden enzimlerin indüksiyonu, klirensin artmasına ve antikoagülan etkisinde azalmaya yol açabilmektedir (23, 24). Varfarin absorpsiyonu, kolestiramin ve sükralfatin birlikte kullanılmasıyla azalır. Varfarin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, protein bağlanma bölgeleri için rekabet eden diğer maddeler veya ilaçlar (ibuprofen, quinidin, fenofibrat, losartan, valsartan, amlodipin, felodipin, fenilbutazon ve kloralhidrat metabolitleri) varfarinle yer değiştirerek VKA'ların antikoagülan etkisi güçlendirilmiş olur. Genellikle marjinal

Tablo 2 Varfarin dozu başlatma nomogramı örneği (21).

Gün	INR	Varfarin dozu (mg)
5 mg Varfarin başlangıç dozu		
1		5
2		5
3	< 1,5	10
	1,5- 1,9	5
	2,0- 3,0	2,5
	> 3,0	0
4	< 1,5	10
	1,5- 1,9	7,5
	2,0- 3,0	5
	> 3,0	0
5	< 2	10
	2,0- 3,0	5
	> 3,0	0
6	< 1,5	12,5
	1,5- 1,9	10
	2,0- 3,0	7,5
	> 3,0	0

olarak artmış PT-INR olarak gözlenen bu etki tipik olarak geçicidir ve eşlik eden ilaç rejimine başlandıktan sonra 1 gün ila 3 hafta (fenprokumon durumunda) arasında gecikmeli bir başlangıcı vardır.

Varfarini etkileyen ilaç etkileşimlerinin çoğu, varfarin metabolizmasında yer alan CYP450 enzimlerinin ekspresyonunun ve/veya aktivitesinin inhibisyonunu içerir (S-enantiyomeri için CYP2C9 ve varfarinin R-enantiyomeri için CYP 1A2, 2C19, 3A4). S enantiyomerini içeren etkileşimler daha büyük etki yaratabilir, çünkü S-enantiyomerinin aktivitesi (antikoagülan etkisi) R-enantiyomerinin aktivitesinden 2 ila 5 kat daha fazladır. CYP2C9'u indükleyen ilaçların (örn., Rifampin ve fenobarbital) birlikte kullanımı, varfarinin klerensinin artmasına ve dolayısıyla daha az antikoagülasyona neden olur (25).

Bazı statinler de CYP3A4 ve CYP2C9 izoenzimleri tarafından metabolize edilir. PT-INR değerlerini artırmaya neden olan değişen varfarin metabolizması fluvastatin, lovastatin, simvastatin veya atorvastatin ile birlikte kullanıldığı durumlarda bildirilmiştir. Pravastatin ve rosuvastatin metabolizması ise CYP450 enzimlerini içermediğinden, varfarin ile ilaç-ilaç etkileşimi potansiyeli daha sınırlıdır (20). Ayrıca bazı antifungal ilaçlar (örn., Flukonazol, mikonazol) ve antibiyotikler (örn., Azitromisin, siprofloksasin), varfarin ile kombine edildiğinde spesifik CYP450 izoenzimlerini inhibe eder ve PT-INR değerlerini ve kanama riskini artırırlar. (26).

Reçetesiz satılan bazı ilaçlar varfarin metabolizmasını önemli ölçüde değiştirir. Tezgah üstü mentol damlalarının (antitussifler) eşzamanlı kullanımı ile azalmış PT-INR değerlerinin iki vaka raporu, varfarin ve reçetesiz satılan ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimlere bir başka örnek sunmaktadır (20).

İlaç-ilaç etkileşimleri de varfarin eliminasyonunu etkileyebilir. Örneğin, mikonazol ve fenilbutazonun eşzamanlı kullanımı, S-enantiyomerinin eliminasyonunu inhibe ederek varfarin eliminasyonunun artmasına ve varfarin tedavisinin etkinliğinin azalmasına neden olur.

### **Gıdalar ve Bitkisel İlaçların Varfarin İle Etkileşimleri**

Greyfurt, ince bağırsak ve karaciğerde bulunan sitokrom P-450 enzim sistemi yoluyla çeşitli ilaçların metabolizmasını etkileyebilmektedir. Etkilenen enzimleri 3A4, 1A2 ve 2A6 olarak sıralayabiliriz. Varfarinin (R) enantiyomeri, varfarinin greyfurt ile bu teorik etkileşimini açıklayabilecek CYP1A2 ve CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize edilmektedir. İki bile-

şik potansiyel hedefler olarak belirtilmiştir. Naringin, greyfurtta bulunan baskın bir flavonoiddir ve diğer turuncgillerde önemli miktarlarda bulunmamaktadır. Naringinin metaboliti, naringenin, dihidropiridin metabolizmasında *in vitro* olarak önemli bir inhibisyon göstermektedir. Hem naringenin hem de DHB CYP3A4'ü inhibe etmektedir. Çalışmalar, greyfurt/ greyfurt suyu tüketiminden sonra ince bağırsaklarda CYP3A4 içeriğinde önemli bir azalma olduğunu göstermektedir. Tüketilen greyfurt miktarının, inhibisyonunun derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak bu etkileşimlerde, tüketilen doz ve miktar yanında değişen bağırsak CYP3A4 seviyeleri ve greyfurt suyu konsantrasyonunun da önemli faktörler olduğu belirlenmiştir (27-29).

Greyfurt suyu ve varfarinin olası etkileşimini araştıran sınırlı klinik çalışmalar yayınlanmıştır. Bir çalışmada, greyfurt çekirdeği ekstresi (GSE), yaşam boyu varfarin kullanan iki hastaya 3 gün boyunca verilmiştir. Bir hastada 3 gün sonra küçük bir subkütan hematom gelişmiş ve INR değeri 7,9 olarak kaydedilmiştir. Bir olgu sunumunda ise, greyfurt suyunun supratherapötik INR'de potansiyel bir faktör olduğu bulunmuştur. Greyfurt/ greyfurt suyunun etkisi ve farmakokinetik profili CYP3A4 üzerinden varfarin ile etkileştiğinden, gerçek klinik etkisi tartışılabilir de etkileşimi açıklamaktadır. Çalışmalarda farklı ürün ve miktarlarda greyfurt suyu / özü kullanılmıştır ve ince bağırsakta CYP3A4 ekspresyonundaki bireysel farklılıkların dikkate alınması gereken diğer bir faktör olduğu ortaya konmuştur. Greyfurt tüketiminin hastalarda yükselen INR'nin kesin nedeni olduğunu kesin olarak söylemek mümkün olmasa da, greyfurt yemek veya greyfurt suyu içmek isteyen varfarin hastalarının yakın takibi ve izlenmesini düşünmek tedbirli bir karar olacaktır (30, 31).

Yeşil, yapraklı sebzeler ve bazı bitkisel yağlar önemli miktarlarda Vit K içerir ve fazla tüketilmeleri PT-INR'nin azalmasına neden olabilir. Tersine, Vit K'nın azalmış tüketimi veya emilimi (antibiyotik kullanımına bağlı gutflorada değişikliklere ikincil) ve Vit K'nın artması (ishale ikincil), PT-INR ve aşırı antikoagülasyonda ciddi artışlara neden olabilir. Benzer şekilde, biliyer tıkanıklık ve malabsorpsiyon da düşük Vit K seviyeleri ve aşırı antikoagülasyon ile ilişkilendirilmiştir (32).

Varfarin ile kan hemostazını ve antikoagülasyonu değiştirebilecek 58 farklı bitki tespit edilmiştir. Varfarin ile etkileşime girme konusunda en büyük potansiyeli gösteren bitkiler arasında sarımsak, zencefil, ginkgo, sarı kantaron ve ginseng yani normalde gıda olarak tüketilen ve terapötik amaçlar için kullanılan bitkiler bulunmaktadır. Genel olarak, bu bitkiler antikoagülasyonu çeşitli şekillerde uyararak varfarinin etkisini güçlendirebilir ve bu etkileşim ile ilişkili klinik sonuç

kanama riskinin artması olarak sonuçlanabilmektedir. Ginsengin başlıca aktif bileşenleri olan ginsenosidler, CYP1A2, trombosit agregasyonu ve tromboksan oluşumunu inhibe ederek, varfarinin antikoagülan etkisini marjinal olarak arttırdığını göstermektedir. Ginkgolides, Ginkgo biloba'nın başlıca kimyasal bileşenleridir ve inflamatuvar ve anti-trombosit özellikleri mevcuttur.

Klinik araştırmalar, standartlaştırılmış ginkgo ekstresinin (240 mg/d/1 hafta veya 100 mg/d/4 hafta) varfarinin farmakodinamiğini değiştirmediyi bildirmiştir. Bununla birlikte, varfarine ek olarak ginkgo alan hastalarda PT-INR'nin rutin olarak izlenmesi önerilmektedir (14).

Tablo 3

Yaygın olarak kullanılan ilaçların PT-INR üzerine etkisi (22).

PT- INR'yi arttıran ilaçlar	PT- INR'yi azaltan ilaçlar
<b>Santral sinir sistemi üzerine etki eden ilaçlar</b>	
Sitalopram <sup>a</sup>	Barbitüratlar <sup>a</sup>
Disulfuram	Karbamazapin <sup>a</sup>
Entakapon <sup>a</sup>	Klordiazepoksit
Fenitoin	Propofol
Fluoksetin	Etanol
Propoksifen	
Fluvoksamin	
<b>Antiinflamatuvar ilaçlar</b>	
Asetaminofen	Azatioprin
Allopurinol	Mesalazin
Selekoksib	Sulfasalazin
Dekstropropoksifen	
İndometazin	
İnterferon	
Metilprednizolon	
Fenilbutazon	
Piroksikam <sup>a</sup>	
Sulindac	
Sulfinpirazon	
Tramadol	
<b>Diğerleri</b>	
Simetidin <sup>a</sup>	Şelat yapıcı ajanlar
Omeprazol	Siklosporin
Orlistat	Etretinat
CMF	Grip aşısı
Danazol	Mentol
5 florourasil	Merkaptopurin
İfosfamid	Metimazol
Levamisol	Multivitamin takviyeler
Levonorgestrel	Raloksifen
Tamoksifen	
Zileuton <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>Varfarin ile klinik olarak anlamlı etkileşimler

Varfarin ve diğer bitkisel takviyelerin varfarinin farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, sarı kantaron, ekinezya ve ginkgonun varfarin ile etkileşimi özellikle araştırılmıştır. Bu çalışmada sarı kantaronun S-varfarin klerensinin artması ve R-varfarin klerensinde önemli bir azalmaya neden olduğu, ekinezyanın varfarinin görünür klirensini arttırdığı ve ginkgonun ise varfarinin maksimum plazma konsantrasyonu, eğri altındaki alan ve yarılanma ömründe bir artış, klirensinde ise bir azalma ile sonuçlandığını göstermektedir (27). Başka bir çalışmada ise ginseng, zencefil, sarımsak ve kızılçık birlikte uygulandığında varfarinin farmakokinetik parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (33). Bu çalışma sonuçlarından anlamlı sonuçların ortaya konulamamasının temel nedeni her bir çalışmanın birbirinden bağımsız planlanması ve incelenen farmakokinetik ve farmakodinamik ölçütlerin farklı olması ve çalışma tasarımlarının istatistiksel değerlendirilmelere olanak sağlayacak şekilde yapılmamasıdır.

Karmaşık farmakokinetik ve farmakodinamik profiline rağmen, varfarin hala en yaygın kullanılan oral anti-koagülan ajanlardan birisidir. Varfarin dar bir terapötik indekse sahip olup dikkatle izlenmelidir. Birçok gıda ve ilaç etkileşimi nedeniyle klinik olarak optimal anti-koagülasyona zor olmaktadır. Bu etkileşimler varfarinin anti-koagülan etkisini arttırabilir veya azaltabilir. Varfarin için gıda-ilaç etkileşimleri eğitimi ve düzenli INR takibi optimum tedavi için gerekliliklerdir.

## Kaynaklar

1. Sawicka-Powierza JJ, Rogowska-Szadkowska D, Oltarzewska AM, Chlabicz S. Factors influencing activity of oral anticoagulants. Interactions with drugs and food. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2008; 24: 458-462.
2. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, Hylec EM, Schulman S, Go AS, Hughes M, Spencer FA, Manning WJ, Halperin JL, Lip GY. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American collage of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141: 531-575.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(21): 2305-7.
4. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015; 95(5):389-404. doi: 10.1111/ejh.12610. Epub 2015 Jul 16. Review.
5. Gelosa P, Castiglioni L, Tenconi M, Baldessin L, Racagni G, Corsini A, Bellosta S. Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs). *Pharmacol Res*. 2018; 135:60-79. doi: 10.1016/j.phrs.2018.07.016. Epub 2018 Jul 21.
6. Selvi M, Öney S, Zencir C, Akgüllü Ç, Güngör H. CHADS2 ve CHA2DS2-VASc Skorları Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Gelişen Atriyal Fibrilasyonunun Öngörücüsü müdür? *Koşuyolu Heart Journal* 2014; 17(3): 159-162.
7. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61194-4.
8. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1413-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.008; PMID: 22497820.
9. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol*. 2015 Nov;95(5):389-404. doi: 10.1111/ejh.12610. Epub 2015 Jul 16. Review.
10. Vranckx P, Valgimigli M, Heidebuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2018;7(1):55-61. DOI: 10.15420/aer.2017.50.1.
11. Holford H.D.N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin Understanding the Dose-Effect Relationship. *Clinical Pharmacokinetics II*. 1986; 483-504.
12. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, Kitzmiller JP, Pepi M, Tremoli E, Baldassarre D. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev*. 2017 Jul;31(4):193-203. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.001. Epub 2017 Feb 5. Review.
13. Leite P.M, Martins M.A.P, Castilho R.O. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2016; 83: 14-21.
14. Nutescu E.A, Shapiro N.L, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin. Drug Saf*. 2006; 5(3):433-451.
15. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost* 2004;2: 849-60. DOI: 10.1111/j.15387836.2004.00775.x; PMID: 15140114.
16. Borgman M.P, Pendleton R.C, McMillin G.A et al. Prospective pilot trial of PerMIT versus standard anticoagulation service management of patients initiating oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2012; 108: 561-569.
17. Ertaş F.S. Statins with a perspective of lifelong therapy. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2009; 37: 161-167.
18. Bovill E.G., Fung M., Cushman M. Vitamin K and oral anticoagulation: thought for food. *Am. J. Med*. 2004; 116: 711-713.
19. Weizmann N., Peteson J.W., Haytowitz D. et al. Vitamin K content of fast foods and snack foods in the US diet. *J. Food Compos. Anal*. 2004; 17: 379-384.
20. Daniel M.W., Clark N.P., Kaatz S., Schnurr T. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016; 41: 187-205.
21. Kovacs M.J, Rodger M, Anderson D.R et al. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation nomograms together with low molecular weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003; 138: 714-719
22. Minno A.D., Frigerio B., Spadarella G., Ravani A., Sansaro D. et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews*, 2017; 31: 193-203.
23. Ansell J., Hirsh J., Poller L., Bussey H., Jacobson A., Hylec E. The Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 204-233.
24. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch. Intern. Med*. 2005; 165(10): 1095-1106.
25. Wingard L.B., O'Reilly R.A., Levy G., Pharmacokinetics of war-

- farin enantiomers: a search for intrasubject correlations. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1978; 23: 212-217.
26. Stading J.A, Skrabal M.Z, Faulkner M.A. Seven cases of interaction between warfarin and cyclooxygenase-2 inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 2001; 58: 2076-2080.
  27. Ge B, Zhang Z, Zuo Z. Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:957362. doi: 10.1155/2014/957362. Epub 2014 Mar 18. Review.
  28. Turkmenoglu FP, Kutsal YG, Dolgun AB, Diker Y, Baydar T. Evaluation of herbal product use and possible herb-drug interactions in Turkish elderly. *Complement Ther Clin Pract*. 2016 May;23:46-51. doi: 10.1016/j.ctcp.2016.03.004. Epub 2016 Mar 18.
  29. Bailey D.G., Malcolm J., Arnold O. et al. Grapefruit juice-drug interactions. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1998; 46: 101-110.
  30. Sullivan DM, Ford MA and Boyden TW. Grapefruit juice and the response to warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 1581–1583.
  31. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2001; 69: 14-23.
  32. Rodriguez-Fragoso L, Martinez-Arismendi JL, Orosco-Bustos D, Reyes-E Jorge, Torres E, Burchiel SW. Potential risks resulting from fruit/ vegetable-drug interactions: effects on drug -metabolizing enzymes and drug transporters. *J Food Sci*. 2011 May;76(4): R112-24. doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02155.x. Review.
  33. Engelsen J, Nielsen J.D, Hansen K.E. Effect of coenzyme Q10 and ginkgo biloba on warfarin dosage in patients on long-term warfarin treatment: a randomized double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Ugeskr Laeger*. 2003; 165: 1868-1871.



# MEZENKİMAL KÖK HÜCRE VE KOŞULLANDIRILMIŞ BESİYERİNİN OVARYUM HASARI ÜZERİNDEKİ TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİ

## THERAPEUTIC EFFECTS OF MESENCHYMAL STEM CELL AND CONDITIONED MEDIUM ON OVARIAN DAMAGE

Burak ÜN<sup>1</sup>, Meryem AKPOLAT FERAH<sup>2</sup>, Büşra ÇETİNKAYA ÜN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Arş. Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum A.D., Adana, Türkiye  
<sup>2</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., Zonguldak, Türkiye

**Cite this article as:** Ün B, Akpolat Ferah M, Çetinkaya Ün B. Therapeutic Effects Of Mesenchymal Stem Cell And Conditioned Medium On Ovarian Damage. Med J SDU 2021; 28(1): 179-185.

### Öz

Yapılan pek çok yeni çalışmada, mezenkimal kök hücrelerin (MSC) farklı hastalık modellerinde terapötik etkileri gösterilmiştir. İnfertilite, yaygınlığı yüksek küresel bir hastalık olup erkek faktörü, azalmış over rezervi, ovulatuvar faktör, tubal faktör, uterin faktör, pelvik faktör ve açıklanamayan infertilite nedeniyle ortaya çıkabilir. MSC'lerin, farklılaşma kapasiteleri ve parakrin etki özellikleri nedeniyle, ovaryan yetmezlik tedavisindeki etkilerini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Araştırmalarda farklı kaynaklardan elde edilen MSC'lerin germ hücrelerine farklılaşma kapasiteleri in vitro'da belirlenirken over nişi üzerindeki etkileri MSC'lerin transplantasyonu ile belirlenmiştir. Bu derlemede, ovaryum hasarına bağlı gelişen ovaryan yetmezlik sebeplerini ele alarak, MSC'lerin ve koşullandırılmış besiyerinin ovaryum hasarı üzerindeki terapötik etkilerini belirlemek için mevcut çalışmaları özetledik.

**Anahtar Kelimeler** Kadın İnfertilitesi, Ovaryum Hasarı, Prematür Ovaryan Yetmezlik, Mezenkimal Kök Hücre, Koşullandırılmış Besiyeri

### Abstract

Many recent studies have demonstrated the therapeutic effects of mesenchymal stem cells (MSC) in different disease models. Infertility is a global disease with high prevalence and may be caused by male factor, decreased ovarian reserve, ovulatory factor, tubal factor, uterine factor, pelvic factor and unexplained infertility. Many studies have been conducted to determine the effects of MSCs in the treatment of ovarian insufficiency due to their differentiation capacity and paracrine effects. The differentiation capacities of MSCs obtained from different sources to germ cells were determined in vitro and their effects on ovarian niche were determined by transplantation of MSCs. In this review, we discuss the causes of ovarian insufficiency due to ovarian damage and summarize the current studies to determine the therapeutic effects of MSCs and conditioned media on ovarian damage.

**Keywords:** Female Infertility, Ovarian Damage, Premature Ovarian Failure, Mesenchymal Stem Cell, Conditioned Medium

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: burakun81@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 04.12.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 21.05.2020

ORCID IDs of the authors: B. Ü. 0000-0002-8885-7062; M.A.F. 0000-0002-3419-1728;

B.Ç.Ü. 0000-0001-9466-4278



## Giriş

İnfertilite bir yıl süre ile korunmasız cinsel birliktelik olmasına rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. Korunmasız düzenli cinsel birlikle birlikte bir yılın sonunda çiftlerin % 90'ı gebelik elde etmektedir (1, 2). Gebelik planlanmasından sonra bir yıldan daha uzun sürede gebelik elde edilmesi ise subfertilite olarak adlandırılmaktadır (2). Fekundabilite siklus başına elde edilen gebelik olasılığı, fekundite ise bir siklus sonrası canlı doğum elde etme olasılığı olarak tanımlanır. Sterilite ise spontan gebelik elde edilme olasılığının bulunmadığı durumları tanımlamaktadır (1, 3, 4).

ABD'de çiftlerin % 20'si yaşamları boyunca infertilite sorunu ile karşılaşmaktadır ve infertilite prevalansı %7,4 civarındadır (5). Tüm dünyada ise üreme çağındaki çiftlerin %8-12'sinin infertil olduğu düşünülmektedir (6). Yaşla birlikte oosit kalitesinde azalma meydana gelip folliküler atrezide artış olmakta ve over rezervi azalmaktadır (7). Korunmasız birliktelik sonrası çocuk sahibi olamayan kadınların oranı 20-24 yaş arası %6, 25-29 yaş arası %9, 30-34 yaş arası %15, 35-39 yaş arası %30 ve 40-44 yaş arası %64'dür (8).

İnfertilitenin temel nedenleri; erkek faktörü, azalmış over rezervi, ovulatuvar faktör, tubal faktör, uterin faktör, pelvik faktör ve açıklanamayan infertilitedir. İnfertil olgularda % 15-20 ovulasyon bozukluğu, % 30-40 pelvik faktör, % 30-40 erkek faktörü mevcuttur. İnfertil çiftlerin % 20-30'unda herhangi bir neden ortaya koyulamamış olup açıklanamayan infertilite olarak tanımlanmıştır (9, 10).

### Over Rezervi ve Azalmış Over Rezervi

Kadın reproduktif yaşlanması, genel kabul edilen teoriye göre oositlerin sayı ve kalite olarak azalması ve yenilenmemesi sürecidir. Embriyoda 3. hafta sonunda vitellus kesesi duvarında beliren primordial germ hücreleri buradan göç ederek 5. hafta başında gonad taslaklarına ulaşır ve bölünerek oogoniumlara dönüşürler. Sayıları intrauterin yaşamın 5. ayında 7 milyona ulaşır. Gebeliğin 7. ayında oogoniumların çoğu primer oositlere dönüşmüş olsa da primer oositlerin çoğu da programlanmış hücre ölümü ile atreziye uğrar ve oosit sayısı azalır. Böylece pubertede overlerde yaklaşık 300,000 oosit bulunmaktadır. Overlerin primer fonksiyonu fertilizasyon yeteneğine sahip matür oosit üretmektir. Over rezervi tanınması herhangi bir yaşta, menstrüel siklusun folliküler fazının geç döneminde dominant follikül oluşumunu sağlayabilecek oositlerin miktar ve kalitesini belirtmek için kullanılmaktadır. Azalmış over rezervi bulunan kadınların çoğunda regüler mens görülmekte

olup, ovaryan follikül sayısının azaldığı belirlenmiştir. Bu duruma bağlı olarak infertilite tedavisinde ovaryan stimülasyona yanıtta kısıtlı cevap ve azalmış fekundite saptanmıştır. Yaşa bağlı infertilite canlı oosit kaybı ile yakından ilişki göstermektedir. Dominant olmayan folliküllerin atrezisinin devam etmesi kadının üreme yaşamı süresince devam eder (11-15). Yaşlanma ile beraber kalan oositlerde genetik anomali riski ve mitokondriyal delesyon riski belirgin olarak artmıştır. Bu faktörler gebelik oranlarının azalmasına, hem spontan hem de tedavi sikluslarındaki gebelik kaybı oranlarının artışına neden olmaktadır. Düşük over rezervinin genel göstergesi IVF sikluslarında 3-5 follikülden daha az follikül gelişmesi olarak tanımlanabilir. İleri üreme yaşı (35 yaş üstü), ailesel erken menapoz öyküsü, genetik hastalıklar (örn. 45X mozaisizm), FMR1 premütasyonu (Frajil X), over zedelenmesi yaratan durumlar (örn. endometriozis, pelvik enfeksiyon), geçirilmiş over cerrahisi (örn. endometrioma ameliyatı), oofektomi, kanser sebebiyle gonadotoksik tedavi ve pelvik radyasyon öyküsü, gonadotoksik tedavi öyküsü ve sigara gibi sebepler over rezervinde azalma için risk faktörleridir (11, 15-18).

### Prematür Ovaryan Yetmezlik

Prematür ovaryan yetmezlik (POF) ya da primer over yetmezliği (POI), ilk kez 1942 yılında Fuller Albright tarafından 40 yaşından genç kadınlardaki hipergonadotropik hipogonadizm olarak tariflenmiştir. 40 yaşın altındaki bir kadında dört ay ya da daha uzun süre ile amenorenin görülmesi ve iki farklı ara ile ölçülen follikül stimulan hormon (FSH) düzeyinin menapozal aralıkta olması (FSH > 40 mIU/L) olarak tanımlanmaktadır. Hipergonadizm ve kandaki seks steroidlerinin seviyesinin düşmesi ile birlikte gelişen fizyolojik ve psikolojik problemler eşik etmektedir. Ovaryan yetmezlik folliküler rezervde azalma ve hızlanmış folliküler atrezi sonucu oluşabilmektedir (19, 20).

Prematür ovaryan yetmezlik (POF); kromozomal etiyoloji (ör. Turner sendromu), FMR1 premütasyonu (Frajil X taşıyıcılığı), enfeksiyonlar (Kabakulak, HIV, CMV), otoimmün lenfositik ooforit, galaktozemi, Perrault sendromu gibi sebeplere bağlı olarak oluşabilmektedir. Vakaların %80-90'lık kısmını ise iyatrojenik nedenler oluşturmaktadır. İyatrojenik nedenlerden biri olan pelvik cerrahi, ovaryan kanlanmayı bozup inflamasyona sebep olarak ya da doğrudan follikül kaybına neden olarak POF'a yol açabilmektedir. İyatrojenik nedenler arasında POF'a en sık sebep olanlar ise radyoterapi ve kemoterapidir. 6 Gy üzerindeki radyasyon dozunda POF oluşabilmekte, 8 Gy üzerindeki dozlarda ise sterilite gelişmektedir. Siklofosamid gibi alkilleyici kemoterapotikler, bölünmeyen oositleri ve primordiyal follikülleri etkileyerek POF'a

neden olabilmektedir (21, 22).

POF olan kadınlarda infertilite yaygın olup yalnızca %5-10 oranındaki kısmi gebe kalabilmektedir (23). POF gelişme riski olan hastalarda oosit ve embriyo kriyoprezervasyonu gibi YÜT (Yardımlı üreme teknikleri) kullanılmaktadır. Fakat POF geliştikten sonra kullanılabilir yöntemler sınırlıdır. Günümüzde POF hastalarında en yüksek gebelik olasılığı oosit donasyonu ile sağlanabilmektedir. Ülkemiz dahil çoğu ülkede yasal olmadığı için uygulama olanağı yoktur (24, 25). Kök hücre tedavisinde ilerlemeler ve bu konuda yapılan çalışmalar, kök hücre ve kök hücre koşullandırılmış besiyerinin bu hastalar için yeni bir tedavi seçeneği olacağı yönündedir (26, 27).

### **Mezenkimal Kök Hücreler ve Koşullandırılmış Besiyeri**

21.yüzyılda, kök hücre teknolojisi geliştikçe rejeneratif tıpla ilgili umut da gün geçtikçe artmaktadır. Kök hücrelerin özellikleri tanımlandıkça, kök hücrelerin çeşitli doku tiplerine farklılaşabileceği gösterilmektedir (28). Hastalık, hasar ya da yaşlanma gibi durumlardan sonra zarar gören hücrelerin, dokuların veya yapıların yenilenmesi rejeneratif tıbbın hedefidir. Günümüzde yapılan çalışmalarda ise, kök hücre biyolojisi yardımıyla embriyonik gelişme ve doku restorasyonu anlaşılmasına çalışılmaktadır (29-32). Kök hücreler, kendilerine has sinyaller ile uzun süre çoğalabilen, çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilen eşsiz hücrelerdir (33). Kök hücreler, ana hücrenin karakteristik özelliklerini koruyarak simetrik hücre bölünmesiyle çoğalabilirler. Bunun yanı sıra, asimetrik bölünmeyle farklı dokulara ait öncü hücrelere farklılaşabilirler (34).

Friedenstein ve ark. farede kemik iliği stromasını başka dokuya transplante ettiklerinde kemik, yağ, kıkırdak gibi hücrelere farklılaşabileceğini göstermişlerdir (35). Böylece kemik iliğinde hematopoetik olmayan başka öncü hücrelerin bulunduğu belirtilmiştir ve bu hücrelerin fibroblastların öncüsü oldukları rapor edilmiştir (36). Bu hücrelerin farklı hücre serilerine dönüşebilmeleri (multipotensi) ve kendilerini yenilemeleri nedeniyle bu hücreler mezenkimal kök hücreler (MSC) olarak tanımlanırlar (37, 38). MSC'ler heterojen oldukları için tanımlanmalarında spesifik hücre yüzey belirteçleri tek başına yeterli değildir. Bunun yerine, MSC'lerin fonksiyonel özellikleri, çeşitli hücrelere farklılaşması ve fenotipik karakterlerinin kombinasyonu ile tanımlanırlar (39). Hücrelerin MSC olarak değerlendirilmesi için hücre popülasyonunun minimal kriterleri şunlardır: (1) İzole edilen hücrelerin plastiğe yapışma özelliği olması, (2) CD105, CD73 ve CD90 gibi hücre yüzey belirteçlerinin ekspresyonunun %95'ten fazla olması, (3) CD34, CD45, CD14, Cd11b, CD79α ya da CD19 ve HLA-DR

belirteçlerinin ekspresyonlarının çok düşük olması veya olmaması, (4) MSC'lerin kemik, yağ ve kıkırdak gibi hücrelere farklılaşmaları gerekmektedir (40).

MSC'ler genellikle kemik iliğinden izole edilmelerine rağmen, adipoz doku, göbek kordonu, periosteum, iskelet kası, plasenta, diş, perisit, trabeküler kemik, artiküler kıkırdak, karaciğer ve timus ya da diğer pek çok dokudan da elde edilebilirler (41, 42).

MSC'ler kemik iliğinde sadece %0,01-0,1 oranında bulunurlar (43). MSC'ler fibroblastik morfolojiye sahiptirler ve iğsi yapıdadır. MSC'ler izole edildikten sonra çoğalmaları için genellikle serum ile desteklenen besiyerleri kullanılır ve bu hücrelerin farklılaşmaları için büyüme faktörleri ilave edilebilir (44). Uzun-sürekli göç ve immün cevabın başlamasından sonra bile bu hücreler çeşitli dokulara yerleşebilirler. MSC'ler, doku hasarından sonra salınan faktörlerin aracılığıyla hasarlı bölgeye göç edebilirler. MSC'lerin rejeneratif tıp için yüksek potansiyele sahip olmasıyla terapötik değerleri artmaktadır (45).

Yapılan çalışmalarda, transplante edilen kök hücreler tarafından salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin parakrin aktivitesi kök hücrelerin terapötik potansiyelini açıklamaktadır (46, 47). Çalışmalar, dejeneratif hastalıklarda kök hücrelerin yararlı etkilerini trofik faktörler salgılama yetenekleriyle hasar gören dokular üzerinde gösterebildiklerini belirlemiştir. Farklı çalışmalar, kök hücreler tarafından salınan faktörlerin hasarlı dokuları yenileyebildiğini göstermiştir (48). Sekretom olarak adlandırılan kök hücrelerin kültüre edildiği besiyerinde salınan faktörler bulunmaktadır ve bu besiyerine koşullandırılmış besiyeri denilmektedir. Hepatosit büyüme faktör (HGF), folikül matürasyonunu sağlayan ve over folülleri ve granuloza hücrelerinde apoptozu baskılayan bir sitokindir (49). Diğer bir büyüme faktörü olan temel fibroblastik büyüme faktör (bFGF) ise primordiyal folikül gelişimini indükleyen folikülogenez başlatıcı olarak rol oynar (50). Diğer çalışmalar da kök hücrelerin bu sitokinleri ve büyüme faktörlerini kendi koşullandırılmış besiyerlerine salgıladığını göstermişlerdir. Sekretom içeren koşullandırılmış kök hücre besiyerinin; paketlenilebilir olması, dondurularak uzun süre saklanabilir olması, daha kolay transport edilmesi ve donör-alıcı eşleşmesine gerek olmaması gibi birçok avantajı vardır (51, 52). Ovaryan hasar over rezerv kapasitesinde azalma olarak tanımlanmaktadır. Azalmış over rezervi, folikül ve oositlerin sayı ve kalitesinde azalma olarak tanımlanmaktadır. Klinikte over rezerv kapasitesinin değerlendirilmesi POF'un erken tespiti, fertilite potansiyelinin tahmini ve menapoz yaşı için büyük önem taşımaktadır (53, 54).

### Ovaryum Hasarında MSC ve Koşullandırılmış Besiyeri Terapisi

Yapılan bir çalışmada hasarlı ovaryumların yeniden aktif olma durumu araştırılmıştır. Bunun için öncelikle antikanser ajanı olan siklofosamid (CTX) kullanılarak ovaryum hasar modeli oluşturulmuştur. Daha sonra adipoz türevli MSC'lerin (AD-MSCLer) ovaryum fonksiyonu üzerindeki restoratif etkileri araştırılmıştır. MSC'lerin, anjiyogenez indükleyebildiği ve ovaryumdaki azalan foliküllerin ve korpus luteum'un sayısını arttırdığı gösterilmiştir. MSC transplante edilen hayvanlarda bir deformasyon, tümör oluşumu veya ölüm gözlenmemiştir. AD-MSCLerin fibroblast hücrelerinden daha yüksek seviyelerde vasküler endotelial hücre büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) salgıladığını ortaya koyulmuştur ve AD-MSCLer transplantasyonundan sonra CTX ile tedavi edilen yumurtalıklarda yüksek VEGF, IGF-1 ve HGF ekspresyon seviyeleri belirlenmiştir. Bu bulgular, MSC'lerin zarar görmüş over fonksiyonunu geri kazanmada bir rolü olabileceğini ve rejeneratif tıp için faydalı olabileceğini göstermektedir (55).

İnsan amniyotik sıvı kök hücreleri (hAFC'ler) ise çoklu hücre soylarına farklılaşabilmektedirler ve böylece rejeneratif tıp için bir donör hücre kaynağı olma potansiyeline sahip oldukları belirtilmiştir (56). hAFC'lerin germ hücresi ve oosit benzeri hücrelere farklılaşma yetenekleri daha önce belgelenmiştir. İnsan amniyotik sıvısı, amniyosentez yoluyla elde edilmiştir. Elde edilen bir hücre hattına, lentivirüs-GFP ile transfekte edilmiş ve mezenkimal hücrelerin morfolojik özelliklerini sergileyen klon hücreler çoğaltılmıştır. CTX ve busulfanin intraperitoneal enjeksiyonu ile sterilize edilen farelerin ovaryumlarına hücre enjeksiyonunu takiben ovaryum morfolojisi restore olmuştur ve gelişimin her aşamasında birçok folikül içeren oosit belirlenmiştir. GFP ile etiketlenen kök hücrelerin hayatta kaldığını ve bu hücrelerin oosit olgunlaşmasını sağlayan granüloza hücrelerine farklılaştığını gösterilmiştir (56).

İmmünojenik olarak zayıf karakterde olan ve kuvvetli immünosüpresif aktiviteye sahip olan MSC'ler, çeşitli hastalıkların tedavisi için ümit verici hücreler terapötik olarak ortaya çıkmıştır. Wharton jelinden elde edilen göbek kordonu matriks kök hücreleri (UCMSC'ler) denilen mezenkimal benzeri hücrelerin, sitokinler ve büyüme faktörleri salgıladıkları bildirilmektedir. POF tedavisi için kullanılan UCMSC'ler, transplante edildikten sonra, ovaryum hasarı modelinde cumulus hücrelerinin apoptozisinin azaldığı ve over fonksiyonunun düzeldiği rapor edilmiştir. Böylece, UCMSC'lerin over fonksiyonelliğinin etkili bir şekilde geri kazandırabileceği ve granüloza hücrelerinin apoptozisini azalta-

bileceğini göstermektedir (57).

Deriden türetilmiş mezenkimal kök hücrelerin (SMSC'ler), üç embriyonik germ katmanına farklılaşabilme özelliklerinden dolayı doku tedavisinde kullanılması için yeni bir kaynak olarak görülmektedir. Son araştırmalar, deriden türetilen kök hücrelerin, in vitro germ hücreli spesifik belirteçlerini ekspres eden hücrelere farklılaştırabildiğini ve in vivo oositler oluşturabildiğini göstermiştir. SMSC'lerin, hasarlı ovaryumu yeniden aktive etme kabiliyetini belirlemek için, busulfan ve CTX aracılığıyla zarar görmüş ovaryum hasarına sahip bir fare modeli geliştirilmiştir ve burada tarif edilmiştir. Ovaryum hasar modeli oluşturulan farelere SMSC'ler uygulandıktan sonra, gerçek zamanlı PCR ile TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$  ve IFN $\gamma$  gibi pro-enflamatuar sitokinlerin ekspresyon seviyelerinin azaldığı gözlenirken, bu gözlem ile tutarlı olarak, SMSC ile tedavi edilen farelerin ovaryumlarında oogenez belirteç genleri olan Nobox, Nanos3 ve Lhx8 ekspresyonunun arttığı belirlenmiştir. Böylece, SMSC'lerin hasarlı ovaryumun işlevini geri kazanmada bir rol oynayabileceğini göstermektedir (58).

Kemoterapi alan genç kadın hastalar sıklıkla POF ile karşı karşıya kalmaktadır. Menstrüel kaynaklı kök hücrelerin (MenSC'ler) ise mezenkimal kök hücre benzeri özellikleri sergilemesinin kolay olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden, MenSC'ler doku onarımı için kullanılabilecek yeni bir kök hücre kaynağı olarak gösterilmektedir. Wang ve ekibinin yaptığı çalışmada, sisplatin enjeksiyonuyla POF fare modeli oluşturulmuş ve daha sonra MenSC'ler veya MenSC türevli koşullandırılmış ortam (Koşullandırılmış besiyeri-CM) kuyruk veni yoluyla enjekte edilmiştir. 7 veya 21 günlük tedaviden sonra MenSC transplantasyonunun, granüloza hücrelerinde apoptozu ve ovaryan interstitium fibrozunu azaltarak ovaryum nişini iyileştirebildiği gösterilmiştir. Ayrıca foliküllerin sayılarını arttırdığı ve cinsiyet hormonu seviyelerini normal değerlere döndürdüğü rapor edilmiştir. Bunun yanı sıra MenSC'ler ve CM, kısmen FGF2 salgılayarak ovarum hasarı üzerinde koruyucu etki yaptığı belirtilmiştir (59). Yapılan bir çalışmada, sıçanlara kemoterapötik ajan olan Siklofosamid uygulanmış ve ovaryum hasarı meydana gelmiştir. Kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler (BM-MSCLer) ve bu hücrelerin koşullandırılmış besiyeri Siklofosamid ile hasarlanan ovaryumlara direkt olarak enjekte edilmiştir. BM-MSCLerin onarıcı etkisi saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, BM-MSCLerin etkisi ile koşullandırılmış besiyerinin etkisi karşılaştırıldığında her ikisinin de iyileştirici, onarıcı etkisinin olduğu ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (60).

İnsan amniyotik epitel hücreleri (hAEC'ler), işlevini yerine getiremeyen hücrelerle yer değiştirme potansiyeli olan ve hasar sonrası fonksiyonel iyileşmeyi sağlayabilen, rejeneratif tıp için önemli adaylardır. Önceki çalışmalar, hAEC'lerin transplantasyonunun, POF/POI hayvan modellerinde granüloza hücrelerinin apoptozunu inhibe ederek kemoterapinin neden olduğu ovaryum hasarını etkili bir şekilde azalttığını göstermiştir (61, 62). hAEC'lerin salgıladığı sitokinlerin, kemoterapiye bağlı ovaryum hasarındaki etkilerinin araştırılması için POF/POI modeli oluşturulan farelerin ovaryumuna hAEC'ler veya hAEC kültür besiyeri (hAEC-CM) enjekte edilmiştir. Ayrıca hAEC'lerden elde edilmiş serumsuz besiyerinde 507 insan sitokinin olduğu belirlenirken hAEC-CM'deki 109 sitokinin, apoptoz, anjiyogenez, hücre döngüsü ve immün yanıt gibi çeşitli biyolojik işlemlere katılabileceğini göstermiştir. hAEC'ler veya hAEC-CM ile tedavi edilen ovaryumlarda sağlıklı ve olgun foliküllerin varlığı gözlemlenirken, tedavi edilmemiş yumurtalıklarında ise ciddi fibroz ve birçok atretik folikül bulunmuştur. Bu bulgular, POF / POI hayvan modellerinde hAEC aracılı over fonksiyonunun geri kazanımı sürecinde parakrin etkisinin kilit bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (62).

Zhang ve ekibinin yaptığı çalışmada ise, otoimmün ilaca bağlı POF modelinde insan plasenta mezenkimal kök hücrelerin (hPMSC) over rezerv kapasitesi üzerindeki mekanizmalarını incelemek amacıyla, hPMSC'lerin granüloza hücre apoptozu ve anti-Müllerian hormon (AMH) ve folikül uyarıcı hormon reseptörü (FSHR) ekspresyonu üzerindeki etkisi belirlenmiştir. POF fare modeli, zona pellucida 3 peptidi (pZP3) enjeksiyonu ile oluşturulduktan sonra hPMSC transplantasyonu intravenöz enjeksiyonuyla yapılmış, ve FSH, LH, E2, AMH ve anti-zona pellucida antikörünün (AzpAb) serum seviyeleri ölçülmüştür. Sonuç olarak hPMSC transplantasyonundan sonra serum FSH, LH ve AzpAb seviyeleri önemli ölçüde azalırken, ancak E2 ve AMH seviyeleri önemli derecede arttığı belirlenmiştir. Ayrıca granüloza hücreli apoptozun azaldığı gösterilmiştir. Böylece hPMSC transplantasyonu, foliküler gelişimi teşvik edebileceği, aşırı foliküler atrezi ve granüloza hücre apoptozunu inhibe edebileceği ve over rezerv kapasitesini artırabileceği rapor edilmiştir (63).

Günümüzde POF için etkili bir tedavinin olmaması nedeniyle insan amniyon kaynaklı mezenkimal kök hücreler (hAD-MSC'ler) rejeneratif tıp için ümit vermektedir. Bu yüzden, sıçanlarda hAD-MSC transplantasyonunun kemoterapiye bağlı POF üzerindeki etkilerini ve mekanizmalarının araştırılması için CTX ile sıçanlarda POF modeli oluşturulmuştur. Ayrıca hAD-MSC-besiyerinin (hAD-MSC-CM) etkisinin be-

lirlenmesi için de POF sıçanlarının her iki ovaryumuna enjekte edilmiştir. hAD-MSC transplantasyonu ile, POF sıçanlarında ovaryum hasarı ve ovaryum fonksiyon bozukluğu azalmıştır. hAD-MSC-CM enjeksiyonunun ise POF ovaryumlarının lokal mikro-ortamını iyileştirdiği, Bax ekspresyonunda bir düşüşe neden olduğu ve kemoterapi nedeniyle artan granuloza hücre apoptozunu, ovaryum hücrelerinde inhibe olan anjiyogenez engelleyerek Bcl-2 ve endojen VEGF ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (64).

## Sonuç

Kadın infertilitesi ciddi bir sorundur ve tedavi için farklı yollar araştırılmaktadır. Bugün yardımcı üreme teknikleri (YÜT), çocuk sahibi olamayan çiftler için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ovaryum hasarı gibi bazı durumlarda YÜT yetersiz olabilmektedir. Araştırmalar rejeneratif tıpa odaklanmış olup kök hücre teknolojisinin gelişimi kadın infertilitesinin tedavisi için bir umut olarak görülmektedir. Pek çok kaynaktan alınan MSC'ler, hem çoğalma hem de farklılaşma potansiyelleri nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmiştir. MSC'lerin hasar görmüş over fonksiyonunu geri kazanmada bir rolü olabileceğini ve rejeneratif tıp için faydalı olabileceğini göstermektedir. Bazı çalışmalar MSC'lerin deney hayvanlarına nakledildiğini ve ovaryum hasarını hafiflettiğini ve MSC'lerin ovaryumda granuloza hücrelerine farklılaşabileceğini gösterdi. Hasarlı bölgede MSC'lerin çoğalmasına ek olarak, MSC'lerin parakrin özellikleri de hasarlı dokuyu iyileştirebilmektedir. MSC'ler kemokinler, sitokinler, büyüme faktörlerini salgırlar ve bu faktörler ovaryum dokusunu etkileyerek follikül sayısını arttırmaktadır. Sonuç olarak, MSC'ler ve koşullandırılmış kök hücre besiyeri, kadın infertilitesi tedavisine yeni bir bakış açısı getirmiştir.

## Kaynaklar

1. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ, Organization WH. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. 1993.
2. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod. 2005;20(5):1144-7.
3. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril. 2003;79(3):577-84.
4. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril. 1996;65(3):503-9.
5. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod. 2007;22(6):1506-12.
6. Johnson JA, Tough S, Sogc Genetics C. Delayed child-bearing. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(1):80-93.

7. Hendershot GE, Mosher WD, Pratt WF. Infertility and age: an unresolved issue. *Fam Plann Perspect.* 1982;14(5):287-9.
8. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science.* 1986;233(4771):1389-94.
9. Bradshaw K, Carr B. Modern diagnostic evaluation of the infertile couple. *Textbook of Reproductive Medicine East Norwalk, CT: Appleton & Lange.* 1993:443-52.
10. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(6):591-602.
11. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology, Third Edition: McGraw-Hill Education;* 2016.
12. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas : with Correlated Cell and Molecular Biology: Wolters Kluwer Health;* 2016.
13. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
14. Kierszenbaum AL, Tres L. *Histology and Cell Biology: an introduction to pathology E-Book: Elsevier Health Sciences;* 2015.
15. Committee on Gynecologic P. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):268-73.
16. Billig H, Chun S-Y, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Gonadal cell apoptosis: hormone-regulated cell demise. *Human reproduction update.* 1996;2(2):103-17.
17. Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, Huber J, Hartmann B. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecological endocrinology.* 2000;14(4):292-302.
18. Amsterdam A, Dantes A, Selvaraj N, Aharoni D. Apoptosis in steroidogenic cells: structure-function analysis. *Steroids.* 1997;62(1):207-11.
19. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606-14.
20. Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. 1942.
21. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2011;95(6):1890-7.
22. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1355-63.
23. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483-92.
24. Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2239-46.
25. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril.* 2010;93(3):762-8.
26. Zhang C. The roles of different stem cells on premature ovarian failure. *Current stem cell research & therapy.* 2019.
27. Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:254-62.
28. Majumdar MK, Thiede MA, Mosca JD, Moorman M, Gerson SL. Phenotypic and functional comparison of cultures of marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and stromal cells. *J Cell Physiol.* 1998;176(1):57-66.
29. Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2003;100 Suppl 1:11830-5.
30. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003;423(6937):349-55.
31. Radtke F, Clevers H. Self-renewal and cancer of the gut: two sides of a coin. *Science.* 2005;307(5717):1904-9.
32. Stocum DL. Tissue restoration through regenerative biology and medicine. *Advances in anatomy, embryology, and cell biology.* 2004;176:III-VIII, 1-101, back cover.
33. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem cells.* 2001;19(3):193-204.
34. Stocum DL. Stem cells in regenerative biology and medicine. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society.* 2001;9(6):429-42.
35. Friedenstein AJ, Piatetzky S, Il, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *Journal of embryology and experimental morphology.* 1966;16(3):381-90.
36. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell and tissue kinetics.* 1970;3(4):393-403.
37. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society.* 1991;9(5):641-50.
38. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science.* 1997;276(5309):71-4.
39. Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem.* 2009;106(6):984-91.
40. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-7.
41. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell.* 2008;2(4):313-9.
42. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002;13(12):4279-95.
43. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999;284(5411):143-7.
44. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(4):568-84.
45. Minguell JJ, Erices A, Conget P. Mesenchymal stem cells. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226(6):507-20.
46. Baglio SR, Pegtel DM, Baldini N. Mesenchymal stem cell secreted vesicles provide novel opportunities in (stem) cell-free therapy. *Front Physiol.* 2012;3:359.
47. Makridakis M, Roubelakis MG, Vlahou A. Stem cells: insights into the secretome. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1834(11):2380-4.
48. Yang D, Wang W, Li L, Peng Y, Chen P, Huang H, et al. The relative contribution of paracrine effect versus direct differentiation on adipose-derived stem cell transplantation mediated cardiac repair. *PLoS One.* 2013;8(3):e59020.
49. Fu X, He Y, Xie C, Liu W. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves ovarian function and structure in rats with chemotherapy-induced ovarian damage. *Cytotherapy.* 2008;10(4):353-63.
50. Wang L, Ying YF, Ouyang YL, Wang JF, Xu J. VEGF and bFGF increase survival of xenografted human ovarian tissue in an experimental rabbit model. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(10):1301-11.
51. Pawitan JA. Prospect of stem cell conditioned medium in regenerative medicine. *Biomed Res Int.* 2014;2014:965849.
52. Bhang SH, Lee S, Shin JY, Lee TJ, Jang HK, Kim BS. Efficacious and clinically relevant conditioned medium of human adipose-derived stem cells for therapeutic angiogenesis. *Mol Ther.* 2014;22(4):862-72.
53. Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of

- ovarian reserve testing. *Hum Reprod Update*. 2005;11(1):69-89.
54. Boucret L, Chao de la Barca JM, Moriniere C, Desquiret V, Ferre-L'Hotellier V, Descamps P, et al. Relationship between diminished ovarian reserve and mitochondrial biogenesis in cumulus cells. *Hum Reprod*. 2015;30(7):1653-64.
  55. Takehara Y, Yabuuchi A, Ezoe K, Kuroda T, Yamadera R, Sano C, et al. The restorative effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on damaged ovarian function. *Lab Invest*. 2013;93(2):181-93.
  56. Lai D, Wang F, Chen Y, Wang L, Wang Y, Cheng W. Human amniotic fluid stem cells have a potential to recover ovarian function in mice with chemotherapy-induced sterility. *BMC Dev Biol*. 2013;13:34.
  57. Wang S, Yu L, Sun M, Mu S, Wang C, Wang D, et al. The therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in mice premature ovarian failure. *Biomed Res Int*. 2013;2013:690491.
  58. Lai D, Wang F, Dong Z, Zhang Q. Skin-derived mesenchymal stem cells help restore function to ovaries in a premature ovarian failure mouse model. *PLoS One*. 2014;9(5):e98749.
  59. Wang Z, Wang Y, Yang T, Li J, Yang X. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):11.
  60. Khanmohammadi N, Sameni HR, Mohammadi M, Pakdel A, Mirmohammadkhani M, Parsaie H, et al. Effect of Transplantation of Bone Marrow Stromal Cell- Conditioned Medium on Ovarian Function, Morphology and Cell Death in Cyclophosphamide-Treated Rats. *Cell J*. 2018;20(1):10-8.
  61. Zhang Q, Xu M, Yao X, Li T, Wang Q, Lai D. Human amniotic epithelial cells inhibit granulosa cell apoptosis induced by chemotherapy and restore the fertility. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6:152.
  62. Zhang Q, Bu S, Sun J, Xu M, Yao X, He K, et al. Paracrine effects of human amniotic epithelial cells protect against chemotherapy-induced ovarian damage. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):270.
  63. Zhang H, Luo Q, Lu X, Yin N, Zhou D, Zhang L, et al. Effects of hPMSCs on granulosa cell apoptosis and AMH expression and their role in the restoration of ovary function in premature ovarian failure mice. *Stem cell research & therapy*. 2018;9(1):20.
  64. Ling L, Feng X, Wei T, Wang Y, Wang Y, Wang Z, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism. *Stem cell research & therapy*. 2019;10(1):46.



# PROSTAT KANSERİ: ANDROJEN RESEPTÖRÜ SİNYAL MEKANİZMASI

## PROSTATE CANCER: SIGNALING MECHANISM OF ANDROGEN RECEPTOR

Yalçın ERZURUMLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 32260, Çünür, Isparta, Türkiye

**Cite this article as:** Erzurumlu Y. Prostate Cancer: Signal Mechanism of Androgen Receptor. Med J SDU 2021; 28(1): 187-198.

### Öz

Prostat kanseri erkek bireylerde cilt kanserinden sonra en sık rastlanan ve bireylerin yaşamını yitirmesi ile sonuçlanan ikinci kanser türüdür. Normal prostat ve prostat kanseri gelişiminde hücrelerin androjenlere gereksinim duyduğu bilinmektedir. Androjenler hücrelerdeki steroid-nükleer reseptör süper ailesi üyesi olan androjen reseptörünü uyararak özelleşmiş transkripsiyonel süreci başlatmaktadır. Çeşitli nedenlerle bozulan bu sinyal iletimi sonucunda prostat kanseri gelişmektedir. Bu derlemede prostat kanserinin genel özellikleri, hücresel androjenler ve androjen reseptörünün moleküler yapısı hakkında bilgiler özetlenmiştir. Aynı zamanda prostat kanseri hücrelerinin kullandığı iki majör mekanizma; androjen reseptörünün doğrudan androjen uyarımı ile düzenlenen sinyal iletiminin mekanizması ve büyüme faktörleri, interlökinler ya da kinaz ailesinin üyesi olan moleküller aracılığıyla düzenlenen alternatif sinyal mekanizmaları özetlenerek tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Androjen, Androjen reseptörü, Prostat kanseri,

### Abstract

Prostate cancer is the second most common form of cancer in male individuals, resulting in the death of individuals. It is known that cells require androgens in normal prostate and prostate cancer development. Androgens initiate the specialized transcriptional process by stimulating the androgen receptor, a member of the steroid-nuclear receptor superfamily in cells. It is known that prostate cancer develops due to the androgen receptor signal that is impaired for various reasons. In this review, information about general features of prostate cancer, cellular androgens, and molecular structure of androgen receptor is summarized. In addition, the mechanism of signal transduction regulated by direct androgen stimulation of the androgen receptor and alternative signaling mechanisms mediated by growth factors, interleukins, or proteins that are members of the kinase family will be summarized and discussed in detail.

**Keywords:** Androgen, Androgen receptor, Prostate Cancer

### Giriş

#### Prostat Kanseri

Prostat bezi pelviste yer alan ceviz büyüklüğünde, kapsülle çevrelenen fibromusküler ve glandüler salgılama yeteneğine sahip bir organdır. Prostat bezinin

içinden ejakulatuar ve üretra adı verilen iki adet kanal geçmektedir. Bu kanallardan üretra miksiyonda rol oynarken ductus ejakulatuar kanal ise ejakülasyon esnasında seminal sıvıların atımını kontrol etmektedir. Prostat bezinin içerisinde yaklaşık 50 adet tübülo alveolar yapıda küçük bez yapısının yer aldığı

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** yalcin.erzurumlu@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 24.04.2020 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.09.2020

**ORCID IDs of the authors:** Y.E. 0000-0001-6835-4436



görülmektedir. Bu yapılar sekresyondan sorumlu özelleşmiş hücre topluluklarıdır. Bu hücre gruplarının genetik faktörler ya da çeşitli çevresel uyarılar sonrasında kontrolsüz şekilde büyümeye başlaması ve yayılması sonucunda prostat kanseri gelişmektedir (1, 2).

1950'lerden bu yana prostat kanserinin tedavisinde orşektomi yöntemi ile dolaşımdaki androjen düzeylerinin düşürülmesi amaçlanmıştır. Kimyasal kastrasyon tedavide bu amaçla tercih edilen diğer bir yöntemdir. Lüteinleştirici hormon salınan hormon (LHRH) analoglarının kullanımı ile pitüvar hipotalamus sinyalinin bloke edilmesi androjen üretimini engellenmektedir. Bu analoglar başarılı bir şekilde sirküler testosteronun %95'ini bloke ederken adrenal bez orijinli üretilen dihidroepiandrojen gibi diğer androjen öncüllerinin üretimine herhangi bir etkisi olmamaktadır. Bu nedenle androjen öncüllerinin aktif androjenik bileşiklerine dönüşümü devam etmektedir. Buna bağlı olarak tedavi sürecinde total androjen blokajı gerçekleştiren bileşiklerin uygulanması sıklıkla tercih edilmektedir (1).

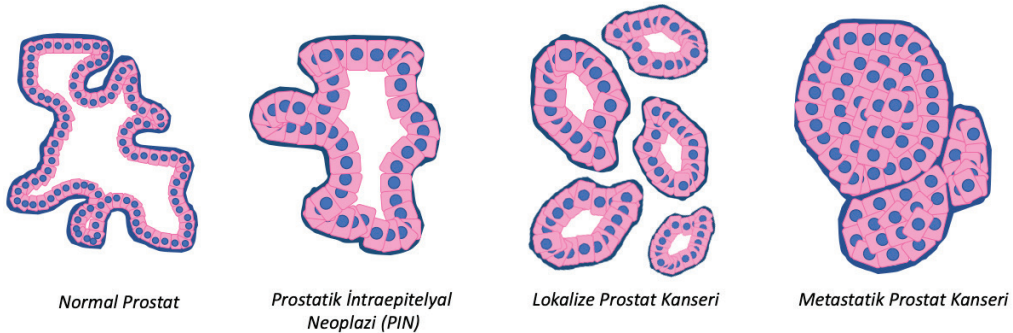
Nöroendokrin (NE) hücreler normal prostat bez dokusunun epitelyal kompartmanlarında minör hücre popülasyonlarını oluşturmaktadır. Bu hücreler normal prostat epitelinin farklılaşması ve büyümesinin düzenlenmesinde görev almaktadır. Prostatik adenokarsinoma hücrelerinde NE fenotipinin kazanımı kastrasyona direnç ve tümör progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (2). Tipik olarak prostatik NE hücreleri post-mitotik hücreler olarak ifade edilmektedir. Bu hücrelerde androjen reseptörü (AR) ifadesi gözlenmediğinden androjenden yoksun bırakma tedavilerine karşı direnç gözlenmemektedir. Özellikle NE hücrelerinin sekrete ettikleri bombesin gibi nöropeptidlerin hormon yoksunluğunda kanser hücrelerinin proliferatif özelliklerini kuvvetlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca bombesinin

Src-bağımlı olarak AR aktivasyonunu tetiklediği belirlenmiştir. Prostat kanseri vakalarının düşük yüzdesi NE kanseri olarak sınıflandırılrsa da bu fenotipin prostat kanserindeki rolüne ilişkin detayların anlaşılması önem taşımaktadır (3).

Prostat kanseri tipik olarak prostat bezinin periferik zonundan başlayıp iç kısma doğru ilerlediğinde bez içerisinde hapsedilmiş bir formu oluşturmaktadır. Bu form lokal prostat kanseri olarak ifade edilmektedir. Bireylerde farklı yollar ile gelişen prostat kanseri görece olarak yavaş büyümektedir ancak metastaz ile başta kemik, lenf nodları ve beyin olmak üzere, vücudun diğer bölümlerine yayılma eğiliminde olan metastatik türlerinin daha agresif karaktere sahip olduğu bilinmektedir. Histolojik açıdan ele alındığında normal prostat bezi, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), yerleşik prostat kanseri ve metastatik prostat kanserine kadar geçen dönüşüm sürecinde hücrelerin fenotipik olarak büyük oranda farklılaştığı gözlenmektedir (Şekil 1). Özellikle prostat kanserinin geç dönemlerinde kanser hücrelerinin artan metastaz kabiliyeti sebebiyle insan hayatını ciddi şekilde tehdit etmektedir (4).

Prostat kanserinde AR'nin üstlenmiş olduğu rolün dışında doku mikroçevresinde kastrasyon dirençli prostat kanseri (Castration Resistance Prostate Cancer, CRPC) hücrelerinin gelişimi önemli bir faktördür. Kastrasyon dirençli çevrede büyüyen prostat hücreleri otokrin davranırken, stromal hücreler parakrin sinyaller ile epitelyal hücreleri aktive edebilmektedir (5). Bu süreç prostat karsinogenezinde mikroçevre etkisinin anlaşılmasının ne kadar önemli olduğunun altını çizmektedir.

Testis gibi androjen üreten dokuların androjenden bağımsız olarak hayatta kalarak çoğalma yeteneği kazanmaları kastrasyon dirençli olarak ifade edilmekte olup prostat kanserindeki bu direnç CRPC olar-



**Şekil 1**

Normal Prostat, Prostat İntraepitelyal Neoplazi, Lokalize Prostat Kanseri ve Metastatik Prostat Kanserlerinin Histolojik İllüstrasyonu

ak ifade edilmektedir (6). Fenotipik olarak CRPC'ye geçiş normal hormon tedavisini takiben gözlenmektedir. Hormon tedavisi uygulanan hastalarda tedaviyi takiben geçen 2 yılda tümör daha agresif bir yapı sergileyerek androjen bağımsız forma dönüşmektedir. Tedavi sonrası prostat hücrelerinde kritik öneme sahip protein düzeylerinde ve sinyal kaskatlarının aktivitelerinde büyük oranda değişim meydana gelmektedir (7). Ayrıca tedavi öncesinde hastalarda ağırlıklı olarak CRPC hücrelerinin geliştiği gözlenmiştir. Bu nedenle CRPC'de büyük oranda AR ve AR'nin genomik aktivitesinden kaynaklı PSA gibi androjen hedef genlerin ifadesi sürmektedir. Diğer yandan prostat kanseri vakalarının çoğunda kastrasyon sonrası AR'yi uyaraabilecek testosteron ve 5- $\alpha$  dihidrotestosteron (DHT) düzeyleri saptanmıştır (8).

CRPC gelişiminin gözleendiği birçok durumda transkripsiyonel olarak AR aktiftir. AR mRNA ifadesini arttıran mekanizmalardan bir tanesi AR geninin amplifiye olmasıdır. Bu durum CRPC vakalarının %20-33'lük bölümünde gözlenmektedir. Ayrıca CRPC vakalarının %10'luk bir bölümünde nokta ve somatik mutasyonlar ile AR'nin transkripsiyonel aktivitesindeki değişimlerin meydana geldiği belirlenmiştir (9). Androjen bağımlı prostat kanseri hücre hattı olan LNCaP'ler ile oluşturulan zenograf fare modellerinde prostat kanser hücrelerinin sahip oldukları steriojenik özellikleri nedeniyle androjenden yoksun ortamlarda canlılıklarını devam ettirebildiği gözlenmiştir (10). Bu durum prostatik androjen ile testiküler androjenin yer değiştirebilmesi ile açıklanmaktadır. Bu nedenle belki de CRPC gelişim sürecinde takip edilen tedavi yaklaşımlarında androjenlerin kaynağı olan steriojenik yolların hedef alınması tercih edilmelidir (8).

### Androjenler

Androjenik steroidler sistemsel düzeyde gelişimde ve fizyolojik yanıtların aktarımında oldukça karmaşık

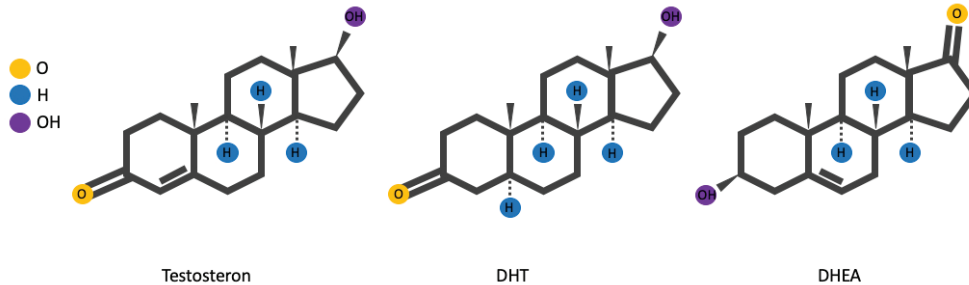
roller üstlenmektedir (11). Androjenlerin kemik, kas, prostat, adipoz doku, üreme, kardiyovasküler, immün, nöronal ve hematopoetik sistemler üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Fizyolojik olarak androjenler erkek bireylerde, libido, spermatogenezis, kas kütlesi, kas uzunluğu, kemik mineral yoğunluğu ve eritropoiesis kontrol etmektedir. Biyolojik etkinliğe sahip bir çok androjenik bileşik bulunmaktadır (12).

Testosteron kolesterolden türevlenen en güçlü doğal androjendir. Primer olarak testislerdeki leyding hücrelerinden ve daha düşük düzeylerde ise adrenal korteks, karaciğer ve kadınlarda overden sentezlenmektedir. Testosteron dışındaki diğer androjenik bileşikler dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHT'dir. DHEA AR üzerinde zayıf agonistik aktiviteye sahipken testosteron ve DHT güçlü bir uyarıcı olarak majör fizyolojik endojen androjen grubunu oluşturmaktadır (Şekil 2) (14, 15). Prostat bezi ve genital dokularda yüksek miktarlarda ifade olan sitokrom p450 ve 5- $\alpha$  redüktaz enzimi AR'ye testosterondan çok daha yüksek bağlanma ilgisine sahip olan DHT dönüşümünü katalize etmektedir (16).

Testosteron biyokimyasal düzeyde prostat bezi hücrelerindeki AR'lere bağlanarak sinyal iletimini düzenlemektedir. Aynı zamanda enzimatik olarak estradiole dönüştürülerek östrojen reseptörü (ER) uyarımında gerçekleştirilmektedir (15). Testosteronun AR ile etkileşiminin yanında, progesteron (PR) ve ER'ye de düşük afinitelerde bağlanarak farklı hücrelerel sinyal yollarını aktive edebildiği bilinmektedir (11).

### Androjen Reseptörü

Canlılardaki tüm nükleer reseptör süper ailesi üyelerinin tek bir atasal genden duplikasyonlar ve ekzonların yer değiştirmesi ile 500-830 milyon yıl önce ortaya çıktığı düşünülmektedir (17, 18). Ortaya atılan bu hipotez denizanası (Cnidaria) gibi çeşitli organiz-



Şekil 2

Majör androjenik steroid bileşikler

malarda fonksiyonel nükleer reseptörlerin varlığının saptanması ile desteklenmektedir (19). AR bugün yaklaşık 100 adet üyesi bulunan steroid-nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Diğer steroid reseptörler gibi çözünen bir protein olan AR ligand ile uyarılabilen hücre içi transkripsiyon faktörü olarak işlev göstermektedir (11).

AR geni 1981 yılında Migeon ve arkadaşları tarafından X kromozomunun q11-12 pozisyonunda tanımlanmıştır. 1998 yılında ise Lubahn ve arkadaşları tarafından ilk kez klonlanmıştır ve yine aynı yıllarda farklı araştırmacılar tarafından da cDNA'sı klonlanmıştır. Geçmişten günümüze kadar insan genomunda yer alan yalnızca tek kopya AR geni tanımlanmıştır (11). AR geni 90 kilo baz' dan daha uzun bir genomik diziyeye sahip olup 8 ekzonik bölge tarafından kodlanmaktadır. 919 aminoasitlik protein yapısına sahip olan AR evrimsel süreçte fonksiyonel 4 major domain şeklinde organize olmuştur (19).

AR aracılı kontrol edilen gen ifadeleri erkek bireylerdeki pubertal dönem ve cinse özgü farklılaşmaları sıkı şekilde düzenlemektedir. Temel olarak AR prostat, iskelet kası, karaciğer ve merkezi sinir sistemi gibi androjenlerin hedef aldığı dokularda ifade olmaktadır. Ayrıca adrenal bez, epididimis ve prostat bezinde de yüksek düzeylerde ifade olduğu bilinmektedir (11).

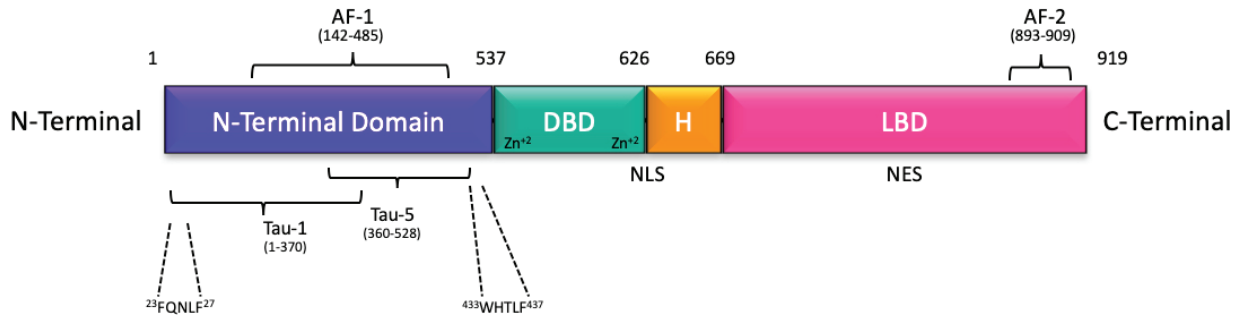
AR proteininin sahip olduğu domainler sırasıyla N-terminal transaktivasyon domaini (NTD), DNA bağlanma domaini (DBD), dirsek domaini (hinge region) ve C-terminal ligand bağlanma domainidir (Şekil 3) (8). Modülatör bir role sahip olan NTD (1586 bp) ekzon 1, DBD ekzon 2 ve 3 (152 ve 117 bp), LBD ise uzunlukları 131- 288 bp arasında değişen 5 ekzon tarafından kodlanmaktadır (11).

Yapısal olarak steroid hormon reseptörleri benzer

protein organizasyonlarına sahiptirler. Bu reseptörlerin DBD'leri arasındaki homoloji oranı %59-82 arasında değişkenlik göstermektedir. Gözlenen bu farklılığın nedeni steroid reseptörlerin seçici olarak özgül DNA dizilerine bağlanma özellikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun DNA-reseptör sterik etkileşimindeki benzerlik ile ilişkili olduğu önerilmiştir. Steroid reseptörlerin LBD'leri arasında %22-55'lik homoloji gözlenirken bu düşük dizi benzerliğinin steroid reseptörlerinin 3 boyutlu protein yapıları arasındaki homolojiyi etkilemediği görülmüştür (11).

AR'nin yapısal organizasyonunda transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu-1 (Activation function-1, AF-1) ve transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu-2 (Activation function-2, AF-2) olarak ifade edilen iki adet özelleşmiş sinyal dizisi bulunmaktadır. N-terminalinde yer alan ve maksimal AR aktivitesi için gerekli olduğu bilinen ligand bağımsız AF-1'in farklı steroid hormon reseptörleri arasında varyasyon gösterdiği, AR'nin C-terminalindeki ligand bağlanma domaininde yer alan ve AR koregülatör proteinlerinin bağlanması ve N-terminal LBD'leri arasındaki etkileşimi koordine eden ligand bağımlı işlev gösteren AF-2'nin ise büyük oranda korunduğu belirlenmiştir. AR ve diğer steroid hormon nükleer reseptörlerinin AF-2 sinyal dizileri arasında gözlenen farklılıklar yapısal ve fonksiyonel düzeydeki özelleşmeler ile reseptörün protein-protein etkileşimlerinde özgül hareket edebilmesine aracılık ettiği gösterilmiştir (Şekil 3) (20).

Nükleusa geçiş için gerekli olan nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) dirsek ve DBD bölgelerinin arasında yer almaktadır (11). AF-1 transkripsiyonel aktivasyon üniteleri (TAUs) olarak ifade edilen birbiri içerisine geçmiş TAU1 ve TAU5 (TAU1; 1-370, TAU5; 360-528) adı verilen bölümlere sahiptir. Fonksiyonel çalışmalar TAU1'in ligand bağlanma aktivitesi için önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur. TAU1'deki muta-



Şekil 3

Androjen reseptörünün protein organizasyonu. N terminal domain, DNA bağlanma domaini (DBD), dirsek bölgesi (H), Ligand bağlanma domaini (LBD). AF-1 - transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu-1, AF-2 - transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu-2, NLS - nükleer lokalizasyon sinyali, NES - nükleer eksport sinyali.

syonların AR'nin ligand bağlama domain aktivitesini düşürdüğü gösterilmiştir (Şekil 3) (1). N-terminal domaininde yer alan diğer özelleşmiş bölüm trinükleotit tekrarları içeren 3 adet mikrosatellit bölgedir. Bu bölgelerden ikisi poly-glutamin (Poly-Q) diğeri ise poly-glisin (Poly-G) tekrarlarını içermektedir. Trinükleotid sayısındaki artışların AR'nin NTD ile LBD etkileşimleri, genel AR aktivitesi ve bazal AR ifade düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür (8). Glutamin aminoasitini kodlayan CAG tekrar sayılarının normal bireylerde 8-30 arasındadır. Bu tekrar sayılarındaki değişimler AR'nin stabilitesini etkilemektedir. Yaygın olarak 18 CAG üçlü nükleotid tekrarlarına frekansına rastlanırken bu tekrarların sayısının 40 ve üzerinde de olduğu belirlenmiştir. Bu artış sonucunda AR agregasyona uğramaktadır. Bu nedenle bireylerde Kennedy sendromu ve nöromusküler rahatsızlıklar gibi nörodegeneratif hastalıkların geliştiği belirlenmiştir. *In vitro* çalışmalar bu tekrar sayılarındaki minimal artışların reseptörün transkripsiyonel aktivitesini kuvvetlendirdiği, azalmaların ise aşırı aktivite gösteren reseptör formasyonuna dönüşüme yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle tekrar sayılarındaki değişimlerin prostat kanserine yakalanmada önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (8). Tekrar eden CAG dizileri  $19 \geq$  ise BPH ve  $28 \geq$  ise prostat kanseri şeklindeki risk grupları tanımlanmıştır (21, 22).

Nükleer reseptörlerin DBD'lerindeki aminoasit kompozisyonları özelleşmiş DNA-protein etkileşim paternlerini ortaya koymaktadır. DBD steroid hormon nükleer reseptör ailesinin farklı üyeleri arasında en çok korunan bölgedir. Tüm steroid hormon nükleer reseptörlerinin DBD'leri, spesifik DNA konsensüs dizilerini tanıyan iki çinko parmak yapısından oluşmaktadır. Bu çinko parmaklar AR-aracılı regüle olan genlerin promotörü ve enhanser bölgelerinde yer alan androjen cevap element (ARE)'leri ile doğrudan etkileşimi kolaylaştırılmaktadır. Korunmuş DBD'ler reseptörün seçici ARE bölgelerine olan ilgisi ile ilişkili olmakla birlikte özgül aktivitesini düzenlemektedir. DBD'lerin bu özelliği AR ile sıkı şekilde regüle edildiği bilinen probasin ve prostat spesifik antijen (PSA) gibi AR hedef genlerinin glukokortikoid reseptör (GR) gibi diğer steroid hormon reseptörleri ile regülasyonunun evrimsel olarak önüne geçilmesi için gelişmiş bir mekanizmadır (17, 18, 20).

AR'nin DBD'sinde 9 adet sistein rezidüsü bulunmaktadır. Bunlardan 8 tanesi çinko atomunun etrafında sıralanarak 2 adet tetrahedral yapının oluşumuna katkı sağlamaktadır. 2. çinko atomunu ve sistein rezidüsünü içeren çinko parmak benzeri yapı reseptör-DNA etkileşiminde rol oynamaktadır. İlk çinko parmak formu P-box (AR'nin Gly577, Ser578 Cys579, Lys580 ve Val581 aminoasitleri) adı verilen

bir yapı ile reseptör element özgüllüğünü belirlemektedir. D-box adı verilen ikinci çinko parmak yapısı (Ala596, Ser597, Lys598, Asn599 ve Asp600 aminoasitleri) DNA'nın şeker-fosfat bağı ile reseptör arasındaki etkileşimini stabilize etmektedir (1).

AR'nin LBD ve DBD bölgeleri arasında proteine konformasyonel esneklik kazandıran dirsek bölgesi yer almaktadır (11). Bu bölge AR-DNA etkileşimi ve AR'nin dimerizasyonu sırasında proteine gereken esnekliği kazandırarak biyolojik fonksiyonu için gereken konformasyonel değişime yardımcı olmaktadır (1).

LBD 11-12 adet heliks ve 1 adet  $\beta$ -tabaka katlanma motifi içermektedir. LBD içerisinde yer alan AF-2 ile ilişkili sürdürülen mutagenез çalışmaları bu bölgedeki mutasyonlar sonucunda ligand bağlama yeteneğini kaybetmeyen ve sürekli olarak aktif reseptör formlarının oluşabileceğini göstermiştir. AF-2'de yer alan 3, 4 ve 12. heliks yapıları AR'nin hormonal regülasyonunda rol oynayan testosteron molekülünün bağlanmasından sorumlu olan özelleşmiş bölgeyi oluşturmaktadır (8).

#### Androjen Cevap Elementleri

Ligand ile stimüle olan AR androjene cevap veren genlerin cis-acting element olarak adlandırılan ARE'lerine seçici olarak bağlanarak AR hedef genlerinin transkripsiyonel aktivitesini düzenlemektedir (24). Palindromik dizi düzenine sahip olan klasik ARE (cARE)'ler iki adet heksamerik yarımşar bölgenin çevrelediği 3–5 bp'lik aralayıcı dizinin de dahil olduğu 15 bp uzunluğundaki özgül dizilerdir. Seçici ARE (sARE) olarak tanımlanan bölgeler ise cARE'lerden farklı olarak direkt tekrar düzenine sahiptirler (Şekil 4) (25). AR'nin seçici şekilde bağlandığı DNA segmentleri büyük oranda korunan ve benzer organizasyonlara sahip konsensüs diziler şeklinde organize olmuştur. AR hedef genlerinin regülatör bölgelerinde en az 9 nükleotidin eşleşme gösterdiği konsensüs ARE dizileri tanımlanmıştır (24, 25). Bu düzenleyici bölgeler doku özgül kontrol edilen genlerin promotör bölgelerinin içinde ya da promotör bölge yakınında organize olmaktadır (24).

AR'ye benzer şekilde GR, PR, ER, mineralokortikoid (MR) ve vitamin D reseptörü (VDR) 'nün de içinde yer aldığı steroid ve nükleer hormon reseptör süper ailesinin üyelerinde de korunmuş DNA ve ligand bağlanma bölgeleri tanımlanmıştır (17). Fonksiyonel analizlerde GR'lerin yüksek afinite ile bağlandığı konsensüs dizi, 5'-AGAACA-3' olarak tanımlanmıştır. AR'nin de bu ve bu diziyeye çok yakın nükleotid dizilimlerine sahip DNA bölgeleri ile etkileşime geçebildiği gösterilmiştir. Her ne kadar çok sayıdaki gende yer

alan hormon cevap elementlerine ilişkin korunmuş diziler GRE ve ARE konsensüs dizilerine çok yakın ya da identik düzeyde benzerlik gösterse de *in vivo* yanıtları farklıdır. Bunun altında yatan neden olarak doku özgül ifade olan reseptör, ligand ve ko-regülatörler ile kromatin organizasyonunda gözlenen farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (27).

### Androjen Reseptör Sinyali

Ligand varlığında AR'nin DNA'ya bağlanma eylemleri literatürde yaygın olarak "genomik" "klasik" veya "kanonik" AR sinyali olarak ifade edilmektedir. AR biyolojik olarak testosteron ve DHT'nin de dâhil olduğu endojen androjenlerin bağlanması ile aktive olmaktadır (11). AR, androjenleri nanomolar düzeylerinde oldukça güçlü bir afinite ile bağlamaktadır (28). DHT testosterona göre daha aktif bir ligandır. DHT testosterona oranla AR'ye iki kat daha yüksek afinite ile bağlanma özelliğindedir ve testosterona göre AR'den 5 kat daha düşük ayrışmaktadır (29).

Fizyolojik şartlar altında testosteron ve DHT hücrelerin sitoplazmasında yer alan AR'ye bağlanarak AR'de sitokiyometrik bir değişime yol açar. Bu değişim AR'nin aktif bir transkripsiyon faktörü formuna dönüşümünü uyarır. Aktivasyon sonrasında hücrenin nükleusuna transfer olan AR seçici olarak AR hedef genlerinin ifadesini düzenlemektedir. Diğer steroid reseptörlerine benzer şekilde ligand ile uyarılmayan AR hücrenin sitoplazmasında ısı şok proteinleri -90, -70- 56 (Heat Shock Protein, HSP-90, -70- 56), sitoskelet elemanları ve diğer şaperon proteinleri ile stabilize edilmektedir. Bu etkileşimlerin korunması AR'nin kararlı bir formda tutulması, istenmeyen protein etkileşimlerinin engellenmesi ve protein stabilitesinin sürdürülmesi açısından önemlidir (8). Sitoskelet elemanı olan filamin proteini AR'ye verimli bir şekilde ligand bağlanabilmesi için AR'nin doğru konformasyonel pozisyonunun korunmasını modüle etmektedir (30). Androjenler, AR'nin filamin A (FlNA) ile olan etkileşimini kuvvetlendirmektedir. Bu etkileşime  $\beta$ -integrin 1'in katılımı ve sonrasında Rac1 ile fokal adhezyon kinaz (FAK)'ın aktivasyonu ile hücre migrasyonu ileri düzeyde koordine edilmektedir. Oluşan bu kompl-

eks AR sinyalizasyonu ve aktin filamanları arasında bir köprü görevi üstlenerek hücre migrasyonunun düzenlenmesi, metastaz ve kanser gelişimi gibi birçok hücrel mobiliteyi ve değişimi yönlendirmektedir (31). AR'ye testosteron bağlanması sonrasında gerçekleşen konformasyonel değişim ile AR'nin terminalinde açığa çıkan 23FQNL27 motifi kofaktör etkileşim yüzeyi oluşturmaktadır (Şekil 3). Ligand aracılı koordine edilen bu etkileşimler transkripsiyonel aktivite, stabilizasyon ve diğer aktivatörler ile sürdürülen etkileşimler için son derece kritiktir. Konformasyonel değişim AR'nin bağlı bulunduğu HSP proteinlerinden ayrılarak homo-dimerize olmasına ve fosforilasyona uğramasına aracılık etmektedir. Androjen/AR kompleksi transkripsiyonel süreci modüle etmek üzere dimerize olarak nükleusa transloke olmaktadır. Bu süreçte ARA70, FlNA ve importin- $\alpha$ 'nın yer aldığı protein kompleksi, AR'nin nükleer lokalizasyon sinyaline (NLS) bağlanarak AR'nin nükleusa geçişini hızlandırmaktadır. Translokasyonu tamamlayan AR, AR hedef genlerinin promotör ya da promotör bölge yakınında yer alan enhanser bölgelerindeki ARE'leri tarayarak DNA-protein etkileşimini gerçekleştirmektedir (Şekil 5) (9).

Androjen ile uyarılan AR eş zamanlı olarak çok sayıda kofaktör ile kompleksler oluşturarak reseptör aktivitesini kuvvetlendirmektedir. AR'nin kofaktör proteinlerinden en iyi anlaşılana p160 protein ailesidir. Bu aile SRC-1/NCOA1 (Steroid Receptor Coactivator-1/Nuclear Receptor Coactivator-1), SRC-2/NCOA2/TIF-2/GRIP-1 (Transcriptional Intermediary Factor 2/Glucocorticoid Receptor Interacting Protein-1) ve SRC-3/NCOA3/AIB1/pCIP/RAC-3 (Amplified in Breast Cancer-1 Protein/CBP-Interacting Protein/Receptor-Associated Coactivator 3) üyelerinden oluşmaktadır (1). AR'nin ARE'ler ile etkileşimine histon asetil transferaz (HAT) enzimleri, ko-regülatörler ve genel transkripsiyon faktörü üyelerinin katılımı ile çekirdek transkripsiyon modülü tamamlanarak gen ifadesi düzenlenmektedir (8).

Ligand ile etkileşimini kaybeden AR H bölgesinde yer alan nükleer eksport sinyali (NES) aracılığı ile nükle-



Şekil 4

Klasik ve seçici androjen cevap elementi konsensus dizileri.

ustan tekrar sitoplazmaya geri transporta olabilmektedir ya da alternatif olarak spesifik bir E3 ubiquitin ligaz enzimi aracılığıyla ubiquitine edilerek proteozomal yıkıma yönlendirilmektedir (32).

### Androjen Reseptörü Koregülatör Proteinleri

Bugüne kadar 200'e yakın aktivatör ya da baskılayıcı özellikteki AR koregülatör proteini tanımlanmıştır (9). Bu regülatörler AR'nin ligand ile uyarıldığı/uyarılmadığı durumlarda AR'nin hücre içi lokalizasyonu, DNA bağlanma yeteneği, nükleer translokasyonu, stabilitesi, kromatinin yeniden şekillendirilmesi ve bazal transkripsiyon kompleksi ile süren etkileşimlerin düzenlenmesi gibi çok sayıdaki özelleşmiş fonksiyondan sorumludur (33).

Koregülatör proteinler moleküler şaperonlar, AR'nin olgunlaşması ve yöneliminden sorumlu proteinler, transkripsiyonel koordinatörler ve DNA yapısını modifiye ediciler proteinler olmak üzere 4 sınıfta gruplandırılmıştır (9). Çok sayıdaki ko-regülatör protein AR'nin NTD domaininde yer alan 23FQNL27 ve 433WHTLF437 amfiyotik amino asit motifleri aracılığıyla AR ile etkileşimini sürdürmektedir (Şekil 3). Bu özelleşmiş motifler AR'nin N- ve C- terminal etkileşimlerini sıkı şekilde kontrol ederek AR aracılığıyla süren sinyal iletimini düzenlemektedir (34).

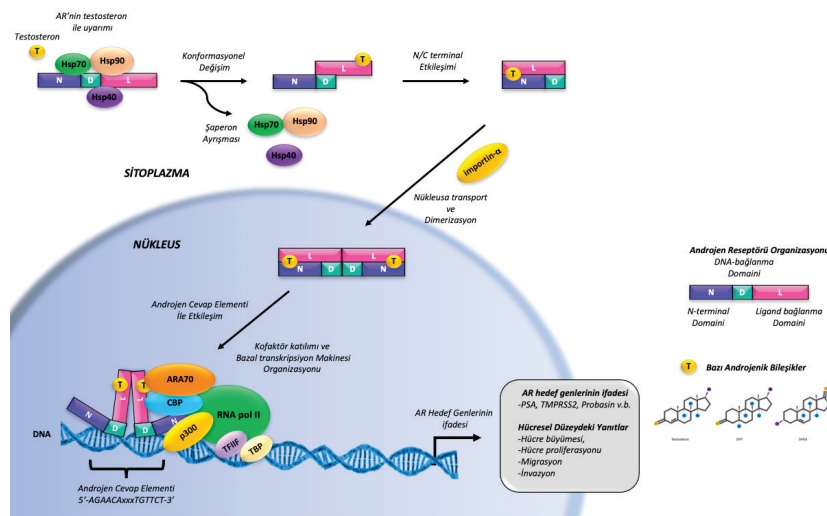
### Ko-aktivatörler

Ligand ile uyarılan AR'nin transaktivasyon yeteneği ve ko-aktivatörlere olan ilgisi artmaktadır. Bugüne kadar karakterize edilen çok sayıda AR ko-aktivatör proteini bulunmaktadır (SRC-1,2,3 p300, CBP, TRIM68, RNF6, Cdc25, ARA24, 55 v.b.) (35). SRC-1, TIF2 ve GRIP1 gibi SRC/p160 üyesi koaktivatörler

benzer yapısal organizasyonlara sahiptir. Bu koaktivatörler LXXLL merkezi peptid motifine sahip olan HAT ve diğer kofaktörlerin transkripsiyonel protein platformuna katılmasına aracılık etmektedir. Benzer şekilde AR ilişkili protein (AR associated, ARA) kofaktörleride AR'nin biyolojik aktivitesi için gereklidir. ARA proteinlerinin isimlendirilmesinde protein üyelerinin özgül moleküler ağırlıklarından faydalanılmıştır (ARA24, ARA55, ARA70 v.b.). Koaktivatörlerden en iyi bilinenlerinden birisi olan ARA70 sitozolde AR'nin stabilizasyonu, ligand seçiciliği ve transaktivasyon yeteneğinin kuvvetlendirilmesi gibi görevleri bulunmaktadır (8).

### Ko-repressörler

AR ko-repressörleri androjen yanıt genlerinin transkripsiyonlarını AR'nin protein-protein ve protein-DNA etkileşimlerini bozarak baskılamaktadır. Bugüne kadar çok sayıda AR ko-repressör proteini karakterize edilmiştir (ARA67, NCoR, SMRT/NCoR2, FilaminA, Cyclin D1 v.b.) (35). NCoR ve SMRT biyolojik rolü en iyi anlaşılan AR ko-repressör proteinleridir. SMRT, AR'ye ligand bağlı olduğu ya da olmadığı durumlarda AR'nin NTD ve LBD domainleri ile etkileşim halindedir. NCoR ise yalnızca AR'nin ligand bağlı formu üzerine etki göstermektedir. Bu ko-repressörler AR'nin N- ve C- terminal etkileşimlerini bozarak ko-aktivatör SRC/p160 ile yarışarak AR'nin aktivitesini düzenlemektedir. Bir diğer ko-repressör protein DNA formasyonunu düzenleyici özellikteki histon deasetilaz (HDAC) enzimidir. AR'nin yer aldığı bazal transkripsiyon faktörü kompleksine HDAC'ın katılımı sonrasında nükleozom yapısı yeniden düzenlenerek protein kompleksi ile DNA arasındaki etkileşim bozulmaktadır (8). Bu yol ile transkripsiyonel süreç düzenlenmektedir.



Şekil 5

Genomik androjen reseptörü sinyalizasyonu mekanizması.

## Alternatif Androjen Reseptör Sinyal Yolakları

Klasik AR sinyal yolağı dışında interlökinler, büyüme faktörleri ve hücre için kinaz grubu proteinler ile düzenlenen AR sinyal iletimi "non-genomik" "non-klasik" veya "non-kanonik" AR sinyali olarak ifade edilmektedir (36). Bu bölümde bu mekanizmalara ilişkin genel bilgilere yer verilmektedir (Şekil 6).

### İnterlökinler

İnterlökin 6 (IL-6), IL-6 reseptörüne gp80 ve gp130 altbirimleri aracılı olarak bağlanmaktadır. Bu etkileşim hücre içerisinde janus kinazların (JAK) fosforilasyonuna neden olarak bir dizi sinyal kaskatını tetiklemektedir. Fosforile JAK sinyal transducer ve transkripsiyon aktivatör faktör 3 (STAT3)'ün fosforilasyonunu tetikleyerek nükleusa göç etmesine aracılık etmektedir. Bu süreçte hücreye özgül mitojen activated protein kinaz (MAPK) ve fosfotidilinositol 3 kinaz (PI3K) yolağı da aktive olabilmektedir.

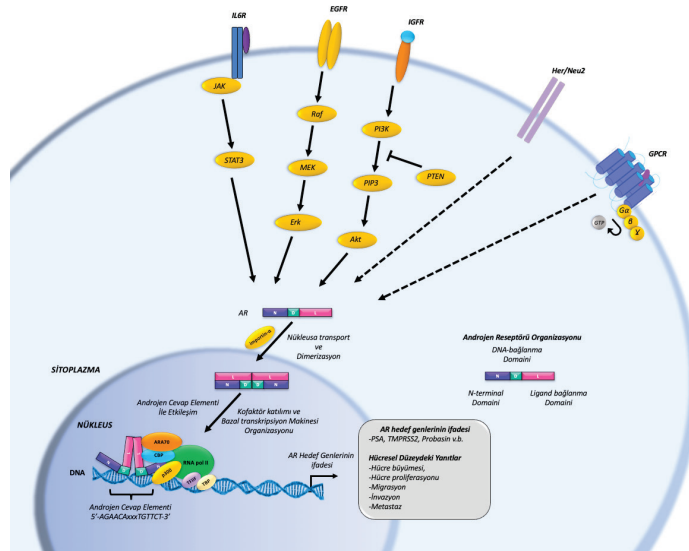
DeneySEL çalışmalar dolaşımdaki sirküler IL-6 düzeylerinin AR regülasyonu ile ilişkili olduğunu ve ilerlemiş prostat kanseri, uzak bölge metastaz ile metastaz ilişkili morbidite oranlarıyla doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (37, 38). IL-6'nın AR üzerindeki etkisi ligand bağımlı AR aktivasyonu, tümör formasyonu, kastrasyona direnç gelişimi, bazal AR ifade düzeylerindeki değişim ve AR'nin diğer sinyal yolakları ile etkileşimine bağılı olarak değişebilmektedir (37, 39). Androjen varlığındaki IL-6 uyarımının AR'nin p300 koaktivatörü ile etkileşimini engelleyerek PSA ifadesini transkripsiyonel düzeyde inhibe ettiğini göstermiştir.

Diğer yandan androjen yokluğundaki uzun süreli IL-6 uyarımının STAT sinyali aracılığıyla AR ve PSA aktivasyonuna neden olduğu görülmüştür. Serin 773 pozisyonundan fosforile STAT3'ün doğrudan AR'nin NTD domaini ile etkileşime geçtiği ve AR'nin transaktivasyonuna aracılık ettiği rapor edilmiştir (39).

Prostat kanseri ile ilişkilendirilen bir diğer sitokin interlökin-8 (IL-8)'dir. IL-8 serum düzeylerindeki değişim prostat kanserinin klinik safhaları ile ilişkilendirilmiştir. IL-6'ya benzer şekilde in vitro ve in vivo çalışmalarda IL-8'in tümör büyümesini kuvvetlendirdiği bildirilmiştir. Prostat kanseri hücrelerinde IL-8'in siRNA ile ifadesinin susturulması sonrası apoptotik hücre ölümünün tetiklendiği ve kemoteropötik ilaçlara karşı hücreSEL duyarlılığın arttığı rapor edilmiştir (40).

### Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörlerinin ve reseptör tirozin kinazların ifadelerinde sıklıkla gözlenen artışların prostat kanseri gelişimini pozitif yönde etkilediği bilinmektedir. Ko-regülatörlerin ve AR'nin fosforilasyon, asetilasyon, metilasyon, palmitilasyon ve ubiquitinasyon gibi post-translasyonel modifikasyonlara uğramasının neden olduğu hatalı regülasyonlar sinyal yolaklarında alternatif yanıtların oluşumuna neden olmaktadır. Bu süreç prostat kanserini hedefleyen efektif terapilerin geliştirilmesi ve uygulanmasındaki en önemli engel olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle büyüme faktörü reseptörleri aracılı süren sinyal iletimleri karsinogenez sürecine yön vermektedir. IGF-1, KGF ve HER-2/Neu gibi reseptör tirozin kinazların androjen bağımsız olarak AR'yi aktive edebildiği belirlenmiştir (8).



Şekil 6

Alternatif androjen reseptörü sinyal mekanizması.

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve onun membran reseptörü olan Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'nün prostatında dâhil olduğu çok sayıda kanser tipinin gelişiminde önemli rollere sahiptir. EGFR özellikle CRPC metastazı ve gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Prostat kanserinde EGF ve EGFR aktivasyonu MAPK sinyal kaskatını aktive etmektedir (41). LNCaP hücreleri ile sürdürülen çalışmalarda androjen yokluğunda EGF uygulaması sonrası Sarkoma ilişkili kinaz (Src) ve Ack1 kinaz proteinlerinin AR'yi tirozin 267 ve 534 pozisyonundan fosforile ettiği bu yol ile AR sinyal iletimini düzenlediği rapor edilmiştir (42). Bir başka çalışmada prostat kanser hücrelerinde EGF'nin IL-6 ifadesini arttırarak AR sinyalizasyonunu düzenlediği gösterilmiştir (43). Metastatik gelişimde karsinogenez ile paralellik gösteren artmış EGFR düzeyleri EGFR'yi terapötik açıdan potansiyel bir hedef haline getirmektedir. Androjen bağımlı ve bağımsız prostat kanseri zenograf modelleri ile sürdürülen çalışmalarda EGFR sahip olduğu tirozin kinaz aktivitesinin selektif olarak Gefitinib inhibitörü ile baskılanmasının antitümöral bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (44). Bir başka çalışmada ekotopik AR ifade eden DU145 prostat kanseri hücre hattında EGF uygulaması sonrasında AR aracılı reporter gen transkripsiyonunun uyarıldığı gösterilmiştir (45).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aracılı sinyal iletiminin biyolojik süreçlerde oldukça önemlidir. Ekotopik AR ifade eden DU145 hücrelerine IGF-1 uygulamasının ARE içeren promotorleri uyarabildiği ve androjen uygulana eş bir yanıt elde edildiği rapor edilmiştir (46).

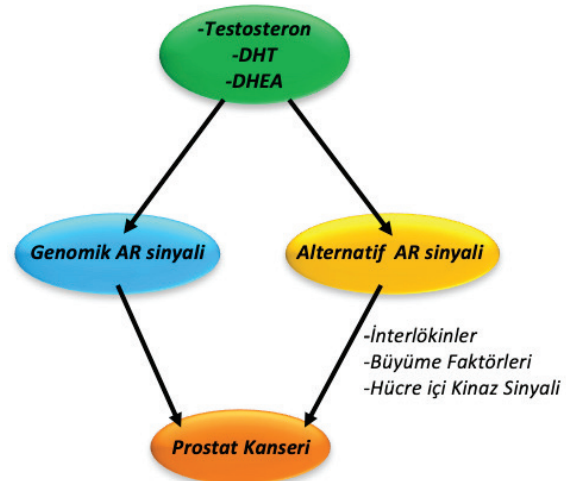
Büyüme faktörlerinin bir diğer üyesi olan TGF- $\beta$  normal prostat dokusunda prostat epitelinin büyümesi ve prostatik stromanın farklılaşması üzerine inhibitör etki göstermektedir. TGF- $\beta$  sinyalinin aracı molekülleri olan Smad protein grubu fosforilasyon yolu ile regüle olan transkripsiyon faktörleri olarak görev yapmaktadır. AR'nin Smad3 ile etkileşime girdiği rapor edilmiştir. AR negatif prostat kanseri hücre hattı DU145 ve PC3 ile sürdürülen çalışmalarda Smad3 ve AR ko-transfeksiyonu sonrasında Smad3'ün AR transaktivasyonunu kuvvetlendirdiği belirlenmiştir. Buna karşın Smad4'ün AR ile doğrudan etkileşimiyle transaktivasyonu tersine çevirebilme yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Bu modelde Smad4 ve AR etkileşiminin Smad3-AR interaksiyonunu bozduğu ve bu yol ile AR sinyal yolağı üzerinde negatif regülatör etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (47).

#### Hücre içi Kinaz Sinyali Aracılı gerçekleşen AR Regülasyonu

Kinaz sinyal kaskatları protein-protein etkileşimlerini hızla düzenleyerek çok sayıdaki hücrel aktiviteyi kontrol edebilme yeteneğine sahiptir. Karsinogenez sürecinde özellikle bozulmuş ya da aksamış kinaz aracılı sinyal iletim mekanizmaları ön plana çıkmaktadır. Kinaz ailesi proteinlerin aktivitelere meydana gelen değişimlerin prostat kanserinin de dâhil olduğu çok sayıdaki kanser tipinin gelişimi ve ilerleyişinde rol oynadığı bilinmektedir. Prostat kanserinin gelişimi ve kastrasyona karşı direnç kazanmasının altında yatan nedenlerin doğru olarak anlaşılabilmesi için AR ve AR'nin hücre içi diğer sinyal iletim mekanizmaları ile etkileşiminin ve keşif noklarının belirlenmesi önem taşımaktadır (48).

AR'nin reseptör tirozin kinaz grubundan HER-2/neu ve G coupled protein reseptör (GPCR)'nün substuratu olduğu belirlenmiştir (8). AR transaktivasyonu ligand varlığında ya da yokluğunda sahip olduğu serin rezidülerinin fosforilasyonu ile düzenlenebilmektedir. Androjenlerin AR'ye bağlanması sonrası kinaz proteinleri ile gerçekleşen fosforilasyonun (Ser80, Ser93 ve Ser641) AR'yi proteolitik degradasyondan koruduğu düşünülmektedir. Diğer yandan AR'nin genomik aktivitesi Ser213, Ser506 ve Ser650 rezidülerinden gerçekleşen fosforilasyon yolu ile düzenlenmektedir. MAPK, p38 c-Jun, N terminal kinaz (JNK) ya da Akt aracılı gerçekleşen AR fosforilasyonunun düşük androjen düzeylerinde etkin AR yanıtlarının oluşumunu güçlendirici bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (8).

Non-genomik AR aktivitesi klasik AR sinyal yolağıyla sürekli olarak etkileşim içerisindedir. AR aracılı aktive olan kinazların oto-fosforilasyonu otokrin olarak pozitif feed-back gerçekleştirilmektedir. ERK1/2, PI3K



Şekil 7

Prostat kanserinde androjen sinyalizasyonu



ve Akt kinazlar androjen varlığında ya da yokluğunda AR'nin fosforilasyonunu düzenlemektedir. Bu mekanizma değişen androjen düzeylerinde AR'nin adaptif genomik aktivitesine büyük katkılar sağlamaktadır (8). Benzer şekilde MAPK sinyal yolağının devamındaki birçok anahtar molekül AR'yi regüle edebilmektedir. Günümüzde bu anahtar moleküllerden yalnızca birkaçının AR ile arasındaki ilişkinin detayları karakterize edilebilmiştir.

MAPK sinyal yolağının bir üyesi olan Src güçlü bir onkogendir ve çok sayıdaki kanser türünde aktive olduğu belirlenmiştir. Androjen yokluğunda LNCaP ve LAPC-4 hücrelerinde Src AR'yi Tirozin-534 pozisyonundan fosforile ederek AR'nin transkripsiyonel aktivitesini uyarılmaktadır (49). P42/44 (ERK1 ve ERK2) MAPK sinyal yolağın diğer bir efektör protein grubudur. MAPK aktivitesinin artışı prostat kanserinde ilerleyen gleason ve tümör dereceleri ile ilişkilendirilmiştir. CRPC ve ileri evre prostat kanserinde MAPK yolağının aşırı aktive olduğu rapor edilmiştir (50).

AR doğrudan ya da androjen uyarımı sonrasında PI3K'in p85 alt ünitesi ile etkileşime geçebilmektedir. Bu yol ile AR sinyal yolağı için efektör protein Akt kinazın (Akt/PKB, serin, treonin kinaz) aktive olduğu belirlenmiştir (8). CRPC'de PI3K yolağının regülatör role sahip olduğu bilinmektedir. PI3K aktivasyonu ile hücreler için ikincil mesajcı olan fosfotidil inositol 4,5 bifosfat (PIP2)'tan fosfotidil inositol 3,5 trifosfat (PIP3) oluşumunu uyarılmaktadır. Bu mesajcı Akt'ın da dâhil olduğu birçok kinaz grubu proteinin konformasyonel değişimine ve fosforilasyonuna aracılık eder. Aktif Akt aracılı hücre sağkalımı ve proliferasyonu, büyüme ve anjiyogenez gibi çeşitli temel hücresel prosesler için gereken proteinlerin sentezine yönelik sinyal iletimi uyarılmaktadır (51). Akt kinazlar direkt olarak AR'yi fosforilasyon yolu ile aktive edebilmektedir. PI3K yolağının alt basamağında yer alan Akt'ın aktivitesi PTEN aracılı baskılanmaktadır. PTEN'de gözlenen değişim ve delesyonlar androjen bağımlı prostat kanserlerinde ve CRPC vakalarında yaygın olarak karşılaşılmaktadır (8). Bu nedenle PTEN birincil prostat kanseri tedavisi sonrası hastalığın nüksetmesi ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir (52). CRPC vakalarının %79'u, primer prostat tümörlerin ise %20-27'sinde PTEN ifadesinde kayıpların gözlemlendiği rapor edilmiştir. Ayrıca PTEN ifadesindeki değişimlerin Gleason skorlaması ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (53).

AR sinyal yolu regülasyonunda görev alan bir diğer protein Protein kinaz A (PKA)'dır. PKA hücre içi cAMP düzeylerini regüle etmektedir. cAMP düzeylerine etki eden Forskolin ajanının adenil siklaz enzimini aktive

ederek hücre içi cAMP düzeylerini arttırdığı bilinmektedir. Artan cAMP düzeyleri aracılığıyla PKA aktivasyonu gerçekleşmektedir. Bir androjen antagonisti olan bikalütamit varlığında sürdürülen çalışmalarda ligand uyarımından bağımsız PKA aracılı AR aktivasyonunun gerçekleşebildiği gösterilmiştir (54)

Nükleer faktör Kappa B (Nf-κB) prostatında dâhil olduğu birçok kanser türü için kritik öneme sahip transkripsiyon faktörü ailesi üyesidir. Androjen bağımlı grafter ile kıyaslandığında androjen bağımsız hücrelerde ve androjen bağımsız zenograf modellerinde artan Nf-κB aktivitesi gözlenmektedir. Benzer şekilde metastatik prostat kanseri ve lokal yerleşim gösteren prostat kanserlerinde de artan Nf-κB ifadesi gözlenmiştir (55). Deneysel çalışmalar Nf-κB/p52'nin androjen bağımsız AR aktivasyonu yolu ile AR hedef genlerinin ifadesini transkripsiyonel düzeyde arttırabildiğini göstermiştir. Ayrıca Nf-κB/p52'nin AR'nin NTD bölgesi ile etkileşiminin AR'nin nükleer translokasyonunu kuvvetlendirdiği ve AR hedef genlerinin promotör bölgesine p300 gibi AR ko-aktivatör proteinlerinin katılımını güçlendirerek transaktivasyon sürecine katkı sağladığı gösterilmiştir (56).

## Sonuç

Prostat kanseri hücrelerinde büyük oranda değişime uğramış AR sinyal iletimi gözlenmektedir (36). Bu değişimlere hücre içi ve hücre dışı çeşitli uyarılar sebep olabilmekle birlikte kromozomal değişimler ve mutasyonlarında neden olabildiği bilinmektedir (26). Karsinogenez sürecinde değişen sinyal kaskatlarının mekanistik olarak karakterize edilmesi ve bu mekanizmaların AR sinyal iletimi ile ilişkilerinin anlaşılabilmesi prostat kanserine yönelik geliştirilecek alternatif tedavi yaklaşımları için kritik bir süreçtir.

## Kaynaklar

1. Brooke GN, Parker MG, Bevan CL. Mechanisms of androgen receptor activation in advanced prostate cancer: differential co-activator recruitment and gene expression. *Oncogene*, 2008;27:2941-2959.
2. Sciarra A, Innocenzi M, Ravazioli M, Minisola F, Alfaroni A, Cattarino, S. et al. Role of Neuroendocrine Cells in Prostate Cancer Progression. *Urologia* 2011;78(2):126-31.
3. Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(22):1687-97.
4. Galani P. DIAGNOSIS & PROGNOSIS OF PROSTATE CANCER. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2015;3(5).
5. Dutt SS, Gao AC. Molecular mechanisms of castration-resistant prostate cancer progression. *Future Oncol*. 2009;5(9):1403-1413.
6. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS. et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell*. 2010;18(1):11-22.

7. Huang Y, Xianhan J, Liang X, Jiang G. Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(5):6063–6076.
8. Bennett NC, Gardiner RA, Hooper JD, Johnson DW, Gobe GC. Molecular Cell Biology of Androgen Receptor Signalling. *J Biochem Cell Biol*, 2010;42(6):813-27.
9. Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer Development and Progression. *J. Carcinog*, 2011;10:20.
10. Locke JA, Guns ES, Lubik AA., Adomat HH, Hendy SC, Wood CA. et al. Androgen Levels Increase by Intratumoral De novo Steroidogenesis during Progression of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Research*. 2008;68(15).
11. Gao W, Reiser PJ, Coss CC. Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. *Endocrinology*. 2005;146(11):4887–4897.
12. Hiort O, Holterhus PM, Nitsche EM. Physiology and pathophysiology of androgen action. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998;12(1):115–132.
13. Osterberg EC, Bernie AM, Ramasamy R. Risks of testosterone replacement therapy in men. *Indian J Urol*. 2014;30(1):2–7.
14. Liu L, Kang J, Ding X, Chen D, Zhou Y, Ma H. Dehydroepiandrosterone-Regulated Testosterone Biosynthesis via Activation of the ERK1/2 Signaling Pathway in Primary Rat Leydig Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(5):1778–1792.
15. Miller KK, Al-Rayyan N, Ivanova MM. DHEA metabolites activate estrogen receptors alpha and beta. *Steroids*. 2013;78(1):15–25.
16. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36(1):3–23.
17. Rastinejad F, Huang P, Chandra V, Khorasanizadeh S. Understanding nuclear receptor form and function using structural biology. *J Mol Endocrinol*. 2013;51(3):T1–T21.
18. Gurel I, Livshits G. Phylogeny of vertebrate nuclear receptors--analysis of variance components in protein sequences. *Coll Antropol*. 2003;27(2):599–610.
19. Thornton JW. Evolution of vertebrate steroid receptors from an ancestral estrogen receptor by ligand exploitation and serial genome expansions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(10):5671–5676.
20. Jiménez-Panizo A, Pérez P, Rojas AM, Fuentes-Prior P, Estébanez-Perpiñá E. Non-canonical dimerization of the androgen receptor and other nuclear receptors: implications for human disease. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(8):R479–R497.
21. Montgomery JS, Price DK, Figg WD. The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer. *J Pathol*. 2001;195(2):138–146.
22. Platz EA, Rimm EB, Willett WC, Kantoff PW, Giovannucci E. Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(24):2009–2017.
23. Giorgetti E, Lieberman AP. Polyglutamine androgen receptor-mediated neuromuscular disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(21):3991–3999.
24. Sahu B, Pihlajamaa P, Dubois V, Kerkhofs S, Claessens F, Jänne OA. Androgen receptor uses relaxed response element stringency for selective chromatin binding and transcriptional regulation in vivo. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(7):4230–4240.
25. Shaffer PL, Jivan A, Dollins DE, Claessens F, Gewirth DT. Structural basis of androgen receptor binding to selective androgen response elements. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(14):4758–4763.
26. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63–89.
27. Bolton EC, So AY, Chaivorapol C, Haqq CM, Li H, Yamamoto KR. Cell- and gene-specific regulation of primary target genes by the androgen receptor. *Genes Dev*. 2007;21(16):2005–2017.
28. Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(1):3–15.
29. Kempainen JA, Langley E, Wong CI, Bobseine K, Kelce WR, Wilson EM. Distinguishing androgen receptor agonists and antagonists: distinct mechanisms of activation by medroxyprogesterone acetate and dihydrotestosterone. *Mol Endocrinol*. 1999;13(3):440–454.
30. Wang C, Young WJ, Chang C. Androgen effects on the solubility and conformational change of the androgen receptor in baculovirus expression system. *Mol Cell Biochem*. 1999;195(1-2):19–23.
31. Castoria G, Giovannelli P, Di Donato M, Ciociola A, Hayashi R, Bernal F, et al. Role of non-genomic androgen signalling in suppressing proliferation of fibroblasts and fibrosarcoma cells. *Cell Death Dis*. 2014;5(12):e1548.
32. Gong Y, Wang D, Dar JA, Singh P, Graham L, Liu W, et al. Nuclear export signal of androgen receptor (NESAR) regulation of androgen receptor level in human prostate cell lines via ubiquitination and proteasome-dependent degradation. *Endocrinology*. 2012;153(12):5716–5725.
33. Lee DK, Chang C. Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: mechanism and clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4043–4054.
34. Askev EB, Bai S, Parris AB, Minges JT, Wilson EM. Androgen receptor regulation by histone methyltransferase Suppressor of variegation 3-9 homolog 2 and Melanoma antigen-A11. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;443:42–51.
35. Shiota M, Yokomizo A, Naito S, Fujimoto N. Alteration of androgen receptor cofactor in prostate cancer. *Nihon Rinsho*. 2011;69 Suppl 5:108-111.
36. Lamont KR, Tindall DJ. Minireview: Alternative activation pathways for the androgen receptor in prostate cancer. *Mol Endocrinol*. 2011;25(6):897–907.
37. Hobisch A, Eder IE, Putz T, Horninger W, Barthsch G, Klocker H, et al. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res*. 1998;58(20):4640–4645.
38. Malinowska K, Neuwirt H, Cavarretta IT, Bektic J, Steiner H, Dietrich H, et al. Interleukin-6 stimulation of growth of prostate cancer in vitro and in vivo through activation of the androgen receptor. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(1):155–169.
39. Aaronson DS, Muller M, Neves SR, Chung WC, Jayaram G, Iyengar R, et al. An androgen-IL-6-Stat3 autocrine loop re-routes EGF signal in prostate cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;270(1-2):50–56.
40. Singh RK, Lokeshwar BL. Depletion of intrinsic expression of Interleukin-8 in prostate cancer cells causes cell cycle arrest, spontaneous apoptosis and increases the efficacy of chemotherapeutic drugs. *Mol Cancer*. 2009;8:57.
41. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento FP, Rosa GD, Staibano S, D'armiento M et al. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2002;8(11):3438–3444.
42. Liu Y, Karaca M, Zhang Z, Gioeli D, Earp HS, Whang YE. Dasatinib inhibits site-specific tyrosine phosphorylation of androgen receptor by Ack1 and Src kinases. *Oncogene*. 2010;29(22):3208–3216.
43. Léotoing L, Manin M, Monté D, Baron S, Communal Y, Lours C, et al. Crosstalk between androgen receptor and epidermal growth factor receptor-signalling pathways: a molecular switch for epithelial cell differentiation. *J Mol Endocrinol*. 2007;39(2):151–162.
44. Sirotinak FM, She Y, Lee F, Chen J, Scher HI. Studies with CWR22 xenografts in nude mice suggest that ZD1839 may have a role in the treatment of both androgen-dependent and androgen-independent human prostate cancer. *Clin Cancer*

- Res. 2002;8(12):3870–3876.
45. Abreu-Martin MT, Chari A, Palladino AA, Craft NA, Sawyers CL. Mitogen-activated protein kinase kinase 1 activates androgen receptor-dependent transcription and apoptosis in prostate cancer. *Mol Cell Biol.* 1999;19(7):5143–5154.
  46. Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A, et al. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. *Cancer Res.* 1994;54(20):5474–5478.
  47. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev.* 2004;25(2):276–308.
  48. Wu JD, Haugk K, Woodke L, Nelson P, Coleman I, Plymate SR. Interaction of IGF signaling and the androgen receptor in prostate cancer progression. *J Cell Biochem.* 2006;99(2):392–401.
  49. Guo Z, Dai B, Jiang T, Xu K, Xie Y, Kim O, et al. Regulation of androgen receptor activity by tyrosine phosphorylation. *Cancer Cell.* 2006;10(4):309–319.
  50. Gioeli D, Mandell JW, Petroni GR, Frierson HF Jr, Weber MJ. Activation of mitogen-activated protein kinase associated with prostate cancer progression. *Cancer Res.* 1999;59(2):279–284.
  51. Sarkar S, Das SA. Review of Imaging Methods for Prostate Cancer Detection. *Biomed Eng Comput Biol.* 2016; 7(Suppl 1): 1–15.
  52. Ayala G, Thompson T, Yang G, Frolov A, Li R, Scardino P, et al. High levels of phosphorylated form of Akt-1 in prostate cancer and non-neoplastic prostate tissues are strong predictors of biochemical recurrence. *Clin Cancer Res.* 2004;10(19):6572–6578.
  53. Bertram J, Peacock JW, Fazli L. Loss of PTEN is associated with progression to androgen independence. *Prostate.* 2006;66(9):895–902.
  54. Nazareth LV, Weigel NL. Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway. *J Biol Chem.* 1996;271(33):19900–19907.
  55. Ismail HA, Lessard L, Mes-Masson AM, Saad F. Expression of NF-kappaB in prostate cancer lymph node metastases. *Prostate.* 2004;58(3):308–313.
  56. Nadiminty N, Lou W, Sun M. Aberrant activation of the androgen receptor by NF-kappaB2/p52 in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2010;70(8):3309–3319.