



# Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

## EDİTÖR

*Editor-in- Chief*

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

## EDİTÖRLER

*Editors*

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

Dr. Öğr. Üyesi Serdar BABACAN

**Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac**

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



# Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG  
Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

## SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına  
DEKAN / DEAN  
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ

ISSN 1304-9623  
e- ISSN 1309-4025

<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>

## BAŞ EDİTÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

## EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ  
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN  
Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN  
Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ  
Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT  
Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT  
Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Serdar BABACAN

## YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT – İstanbul  
Prof.Dr. Akın İŞCAN – İstanbul  
Prof.Dr. Ali AKYÜZ – İstanbul  
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak  
Prof.Dr. Ali UZUNKOY - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara  
Prof.Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara  
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ - Zonguldak  
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - Kahramanmaraş  
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR – Malatya  
Prof.Dr. Haktan KARAMAN – Diyarbakır  
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Halit ÖĞÜZ - İstanbul  
Prof.Dr. Handan BİRBİÇER- Mersin  
Prof.Dr. İbrahim Can KÜRKÇÜOĞLU - Şanlıurfa  
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa  
Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa  
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Necati YENİCE - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ  
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon  
Prof.Dr. Özcan EREL – Ankara  
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Süleyman GANIDAĞLI - Gaziantep

Prof.Dr. Tefik SABUNCU - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM – Diyarbakır  
Prof..Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa  
Prof.Dr. Ahmet ÇELİK – Mersin  
Prof.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Elif ÖĞÜZ - İstanbul  
Doç.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT-Zonguldak  
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Ankara  
Doç.Dr. Neşe Gül HİLALİ - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak  
Doç.Dr. İsmail KOYUNCU – Şanlıurfa  
Doç.Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Halil AY - Gaziantep  
Doç.Dr. Ataman GÖNEL – Gaziantep  
Doç.Dr. Zafer Hasan Ali SAK - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa  
Doç.Dr. Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa  
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU – Gaziantep  
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATTIŞ - Şanlıurfa

## DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Mardin Yolu 22 Km. Osmanbey Kampüsü Haliliye/ ŞANLIURFA

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: [tipdergisi@harran.edu.tr](mailto:tipdergisi@harran.edu.tr)

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) "çift hakemli" dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır;

The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by;

**ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini**

# Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

## YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar

1. Kapak Sayfası,
2. Türkçe Özet,
3. İngilizce Özet,
4. Makale Kısmı,
5. Açıklamalar,
6. Kaynaklar,
7. Tablolar,
8. Şekiller ve resimler,
9. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Yazarların Open Researcher and Contributor ID ([ORCID ID](#)) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirimleri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	Tablo ve şekil sayısı limiti	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

\*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç

\*\*Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

## YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

## 1 – KAPAK SAYFASI

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i olgu sunumlarında 6'yı editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır.

Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl ve kongre yeri olarak) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

## 2- TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir. Tablo ve şekiller tam metin dosyasına kaynaklardan sonra aşağıda belirtilen şekilde eklenmeli, ayrı bir dosya olarak yüklenmemelidir.

### a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz.) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir.

Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Materials and Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler; Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Kelimeler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en az üç en fazla beş anahtar kelime olmalıdır. Anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

### b) Makale

Yazı; Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

**Giriş:** Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

**Materyal ve metod:** Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metodlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

**Bulgular:** Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

**Tartışma:** Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde ( ) içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

### c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan ( ) içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”; ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda “et al.” , Türkçe kaynaklarda “ve ark.” yazılır. Dergi isimleri Index Medicus’a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

### ***Dergilerdeki yazılar***

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Türkiye’de yayımlanan ulusal dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3):160-70.

### ***Ek sayı (Supplement);***

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

### ***Henüz yayınlanmamış online makale;***

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

### ***Kitaplar;***

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London: WB Saunders, 1998:319-29.

### ***Kitaptan Bölüm;***

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahp aş Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

### ***İnternet makalesi***

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

### ***Web sitesi;***

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

### ***Tez;***

Gezer R: Rugae Palatina’ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

### **d) Açıklamalar**

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir

## e) Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır. Tablo numaralandırması (Tablo 1., Tablo 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

## f) Şekil ve Resimler

Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf "şekil" olarak adlandırılır. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Numaralandırması (Şekil 1., Şekil 2., ...) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makale içine ayrı bir sayfada yüklenmelidir. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır.

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

## YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bunlar ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda Etik Kurul Onay Belgesinin makale gönderim sürecinde sisteme yüklenmeli ve izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) materyal ve metod bölümünde ve ayrıca makalenin tartışma kısmından sonra açıklamalar bölümünde belirtilmelidir. Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

- Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar
- İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
- İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
- Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
- Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar, (Arşiv taraması yapılan çalışmalarda istenildiğinde çalışmanın yapıldığı kurumdan alınan izin belgesi de ayrıca sisteme yüklenmelidir.)

Olgu Sunumu - Serisinde hastanın açık kimliği paylaşılmamalı ve hastadan yayına izin verildiğine dair "Aydınlatılmış onam formu" nun alındığının belirtilmesi gerekmektedir

## HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

## SON KONTROL

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
5. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
6. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış olmalı.

**Yazım Kurallarına uymayan ve iThenticate programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan makaleler değerlendirmeye alınmadan red edilecektir.**

# Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

## WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration's)
8. Figure legend(s)

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

\* except abstract, table, figure and legends

\*\* no limitation

## PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the a r t i c l e should not exceed 100 character s in ori g i n a l articles and 80

Type	Word limit	Abstract Word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

#### Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Background, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected from Turkish Science Term ("<http://www.bilimterimleri.com/>) The abbreviations should not be used in the abstract.

#### Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis. Instructions to Authors Type Word limit Abstract word limit Tables and figures limit Reference limit Original article 4000\* 400 10 40 Case report 2000\* 200 2 10 Letter to editor 500 2 5 Image presentations 300 2 3 Review\*\* - - - - V

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

#### References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use "," between them and "-" should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

- 1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nazif delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.
- 2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.



Book references: 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD, Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Saunders, 1998: 319- 29.

Chapter in book references: 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635- 1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblich E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

#### Tables

Tables should be printed on a separate sheet with double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

#### Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

### ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

### REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (<http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi>). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

#### FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning from first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

# Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

## Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" 'ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (<http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd>) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

---

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,

2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.

3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.

4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

# Journal of Harran University Medical Faculty

## Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" (Journal of Harran University Medical Faculty) <http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd> during manuscript submission.

Article Title

---

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Journal of Harran University Medical Faculty" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

---

Author Name Surname	Sign	Date
---------------------	------	------

---

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



# Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Cilt **18** Sayı **3** Yıl **2021**  
Vol. Issue Year

## İçindekiler / Index

### Araştırma Makalesi / Research Article

1- Erişkinlerde Tırnak Batmasının Matriksektomisz Cerrahi Tedavisi

Surgical Treatment of Ingrown Nail Without Matricectomy in Adults

Ahmet Yiğit KAPTAN, Selçuk KORKMAZER, Toygun Kağan EREN, İbrahim KAYA, Murat ÇİÇEKLİDAĞ, Turan BAL, Özlem ORHAN

Sayfa: 353-356

2- Lichtenstein Gerilimsiz Herniorafi Sonrası Kronik Kasık Ağrısını Önlemede Hafif, Kendinden Kavrayan Ağ Etkili Midir?

Is Lightweight Self-Gripping Mesh Effective on Preventing Chronic Groin Pain Following Lichtenstein Tension-Free Herniorrhaphy?

Veysel Barış TURHAN, Alp YILDIZ, Saadet AKTURAN, Aybala YILDIZ

Sayfa: 357-360

3- Kritik COVID-19 Hastalarında C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Prediktif Rolü

Predictive Role of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Patients with Critical COVID-19 Patients

Sanem KAYHAN, Hatice KOZAN KALKISIM

Sayfa: 361-364

4- Peri-İmplant Hastalığının Peri-İmplanter Sulkus Sıvısında Oksidatif Stres Belir-teçleri Seviyeleri Üzerindeki Etkisi: Kesitsel, Pilot Çalışma

The Effect of Peri-Implant Disease on Oxidative Stress Markers Levels in Peri-Implant Sulcus Fluid: A Cross-Sectional, Pilot Study

Emre BİRBİRİ, Meral UZUNKAYA, Hasan GÜNDOĞAR

Sayfa: 365-369

5- Ghrelin Overektomi Yapılmış Sıçanlarda Gastrik İnflamasyonu Düzeltir

Ghrelin Alleviates Gastric Inflammation in Ovariectomized Rats

Esra Bihter GÜRLER, Özlem Tuğçe ÇİLİNGİR KAYA, Dilek ÖZBEYLİ

Sayfa: 370-374

6- Koronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) Pandemisi ile Karşı Karşıya Kalan Sağlık Çalışanları Arasında Tükenmişlik Sendromu

Burn-Out Syndrome Among Healthcare Professionals Facing The Novel Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Pandemic

Şeyhmus TUNÇ, Mehmet Rifat GÖKLÜ

Sayfa: 375-383

**7- Koroner Arter Bypass hastalarında Kan ve Perikardiyal Signal Peptide-CUB (complement C1r / C1s, Vegf and Bmp 1) -EGF (epidermal growth factor)-like Protein-1 (SCUBE-1) Düzeyleri ve Ventrikül Fonksiyonları Arasındaki İlişki**

Relationship Between Blood and Pericardial Signal Peptide-CUB (complement C1r / C1s, Vegf and Bmp 1) -EGF (epidermal growth factor)-like Protein-1 (SCUBE-1) Levels and Ventricular Functions in Coronary Artery Bypass Patients

*Nazım KANKILIÇ , Oğuz KARAHAN , Sinan DEMİRTAŞ , Celal YAVUZ , Ahmet ÇALIŞKAN , Orkut GÜÇLÜ , İbrahim KAPLAN*  
Sayfa: 384-389

**8- Pediatrik Gastrointestinal Endoskopi Uygulamasında Anestezi Deneyimlerimiz: Retrospektif Çalışma**

Our Anesthesia Experience in Pediatric Gastrointestinal Endoscopy Application: Retrospective Study

*Mehmet DURAN , Mehmet TEPE, Mevlüt DOĞUKAN , Fadime TOSUN , Aykut DİREKÇİ*  
Sayfa: 390-394

**9- Deneysel Akut Pankreatit Modelinde N Asetilsistein İle Metilprednisolon'un Akut Pankreatit ve Akciğer Komplikasyonları Üzerine Etkisi**

Effect of N Acetylcystein and Methylprednisolone on Acute Pancreatitis and Lung Complications in Experimental Acute Pancreatitis Model

*Hasan ELKAN , Hüsnü SÖNMEZ , Figen DORAN , Besim ÖZAYKAN , AtılğanTolga AKÇAM , İsmail Cem ERAY , Orçun YALAV*  
Sayfa: 395-399

**10- Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Sağlık Çalışanlarında Hepatit B Serolojik Testlerinin Uygunsuz Kullanımı**

Inappropriate Use Of Serologic Tests For Hepatitis B In Health Care Personnels In Balıkesir University Faculty Of Medicine Research And Practice Hospital

*Hacer ŞEN , Ayşe UYSAL , Mehmet Nur KAYA , Ali KIRIK*  
Sayfa: 400-403

**11- Perkütan Transhepatik Biliyer Drenaj: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma**

Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage: A Single-Center Retrospective Study

*Osman DERE , Mehmet KOLU , Saime SHERMATOVA , İdris KIRHAN*  
Sayfa: 404-409

**12- Erkek Hastalarda Üretroplasti Başarısını Etkileyen Risk Faktörleri –Tek Merkez Sonuçları**

Risk Factors Affecting Success of Urethroplasty in Male Patients –Single Center Results

*Yavuz Onur DANACIOĞLU , Ubeyd SUNGUR , Fatih AKKAŞ , Mert BİRİNCİ , Mustafa SOYTAŞ , Abdulmutalip ŞİMŞEK*  
Sayfa: 410-416

**13-** Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kafa Travmalı Hastaların Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi ve Risk Skorlarının Prognosa Etkisi

Retrospective Evaluation of Patients with Head Trauma Followed Up in the Intensive Care Unit and Effect of Risk Scores on Prognosis

*Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ , Taner ENGİN*

Sayfa: 417-423

**14-** Farklı Gelişim Dönemlerindeki Ovaryum Foliküllerinde Pro ve Anti-Apoptotik Bax ve Bcl-2'nin Dağılım ve Ekspresyon Düzeyinin İncelenmesi

Investigation of the Distribution and Expression Level of Pro and Anti-Apoptotic Bax and Bcl-2 in Ovarian Follicles at Different Developmental Stages

*Ugur SEKER , Funda ESKİ , Serdal KURT*

Sayfa: 424-428

**15-** Bir Devlet Hastanesinde Mavi Kod Çağrılarının Pandemi Öncesi ve Pandemi Sonrası Dönemde Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation Of Code Blue Calls Pre-Pandemic And Post-Pandemic Period In A State Hospital: Single Center Experience

*Metin OCAK, Mustafa Beğenç TAŞCANOV*

Sayfa: 429-435

**16-** Bir Sigara Bırakma Polikliniğine Başvuran Hastaların Özellikleri

Characteristics of Patients Admitted to a Smoking Cessation Policlinic

*Mehmet KABAK , İclal HOCANLI , Barış ÇİL*

Sayfa: 436-440

**17-** Tip 1 Diabetes Mellitusta Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Index of Cardiac Electrophysiological Balance in Type 1 Diabetes Mellitus

*Çağrı ZORLU , Sefa Erdi ÖMÜR*

Sayfa: 441-445

**18-** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına 2019-2020 Yıllarında Yaş Tayini İçin Başvuran Mülteci Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Refugee Cases Applied for Age Estimation Between 2019-2020 In The Department of Forensic Medicine, Cukurova University Medical Faculty

*Kenan KAYA , Sıla ASLAN , Toygün Anıl ÖZESEN , Mete Korkut GÜLMEN*

Sayfa: 446-451

**19-** COVID-19 Pnömonisinde Laktat Dehidrogenaz Düzeylerinin Önemi

The Importance of Lactate Dehydrogenase Levels in COVID-19 Pneumonia

*Zeliha DEMİR GİDEN , Ramazan GİDEN , Elif DEMİR*

Sayfa: 452-455

**20- Şanlıurfa Yöresi İntoksikasyon Olguları ve Karaciğer Toksisitesinin Değerlendirilmesi**

Intoxication Cases and Evaluation of Liver Toxicity of Sanliurfa Region

*Süleyman SARI , Ahmet UYANIKOĞLU*

Sayfa: 456-459

**21- Nonproliferatif Diyabetik Retinopati ve Proliferatif Diyabetik Retinopati’de Optik Sinirin Shear-Wave Elastografi ile Değerlendirilmesi ve Santral Retinal Arter Rezistif İndeks Değerleri ile Karşılaştırılması**

Evaluation of Optic Nerve With Shear-Wave Elastography and Comparing With Central Retinal Artery Resistive Index Values in Nonproliferative Diabetic Retinopathy And Proliferative Diabetic Retinopathy

*Canan ÇELEBİ , Atakan KIRTEKE , Abdurrahim DUSAK , Dilek ŞEN DOKUMACI , Şule ALLAHVERDİ*

Sayfa: 460-463

**22- Kırım - Kongo Kanamalı Ateşi: 10 Olgunun Değerlendirilmesi**

Crimean - Congo Hemorrhagic Fever: Evaluation of 10 cases

*Ali İrfan BARAN , Mehmet ÇELİK , Yusuf ARSLAN , Osman MENTEŞ , Mahmut SÜNNETÇİOĞLU*

Sayfa: 464-467

**23- İnsan Promiyelositik Lösemi Hücre Hattında Isırgan Ekstraktının Antiproliferatif Mekanizmalarının Araştırılması**

Exploring the Antiproliferative Mechanisms of Urtica dioica L. extract in Human Promyelocytic Leukemia Cell Line

*Ebru TEMİZ , İsmail KOYUNCU , Khandakar A.S.M. Saadat DDS , Özgür YÜKSEKDAĞ , Yazan AWARD*

Sayfa: 468-474

**24- Effects of Prenatal Education and Type Of Delivery On Stress Axes**

Stres Aksı Üzerine Doğum Tipi ve Prenatal Eğitimin Etkileri

*Cihat UÇAR , Mehmet BÜLBÜL , Sedat YILDIZ*

Sayfa: 475-479

**25- Güneydoğu Anadolu Popülasyonunda Aksesuar Mental Foramen Prevalansının Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi İle Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**

Retrospective Evaluation of The Prevalence of Accessory Mental Foramen in Southeastern Anatolian Population By Cone Beam Computed Tomography

*Nedim GÜNEŞ , Mehmet GÜL*

Sayfa: 480-484

**26- Çok Kesitli Koroner Bt Anjiyografilerde Takipte Agatston Skorunun Değişimine Etki Eden Faktörler**

Factors Affecting The Change in Agatston Score in

Follow Up Multislice Coronary Ct Angiograms

*Mustafa Aytek ŞİMŞEK , Ayça TÜRER CABBAR , Olcay ÖZVEREN , Çiğdem KOCA 1, Erdal DURMUŞ , Muzaffer DEĞERTEKİN*

Sayfa: 485-488

**27- Periferik Fasiyal Paralizi ile Kliniğimize Başvuran Hastaların Analizi**  
Analysis of Patients Applied to Our Clinic With Peripheral Facial Paralysis  
İsmail İYNEN, Mustafa ÇOBAN , Ali AKBAŞ, Müslüm AYRAL,  
Sayfa: 489 - 392

**28- İlk Kez Epilepsi Tanısı Konulmuş Çocuklarda Apelin Düzeyinin ve Oksidatif Hasarın Araştırılması**  
Investigation of Apelin Level and Oxidative Damage in Children Diagnosed with Epilepsy for the First Time  
Vedat AKSU , Tuba ÖZGÖÇER , Hakim ÇELİK , Mustafa ÇALIK  
Sayfa: 493 – 498

**29- Kolonya ve El Dezenfektanlarının Alkolmetre Ölçümlerine Etkisinin Değerlendirilmesi**  
The Evaluation of The Effect of Cologne And Hand Disinfectants on Alcohol Meter Measurements  
Kenan KAYA , Büşra DENİZ  
Sayfa: 499 - 503

**30- Hemşirelerin Koronavirüs (Covid-19) Korkusunun Sağlığı Geliştirici ve Koruyucu Davranışlara Etkisi**  
The Effect of Nurses Coronavirus Fear on Health Promoting and Protective Behaviors  
Fatma ERSİN, Gül KILIÇ DEDEOĞLU, Rabia KÜRÜMLÜOĞLUGİL  
Sayfa: 504 – 509

**31- Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarında Likopen ve Kafeinin Antioksidan Etkilerinin İncelenmesi**  
Analysis of Antioxidant Effects of Lycopene and Caffeine in Experimentally Induced Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats  
Aslıhan SAYLAN, Tulin FIRAT, Ozgur Mehmet YIS, Gizem DEDE, Hande CARVER  
Sayfa: 510 – 516

### ***Derleme / Review***

**1- Sinirbilim Araştırmalarında Taze Beyin Kesitleri: Fizyolojik Yöntemler, Avantajları Ve Kullanım Alanları**  
Fresh Brain Slices in Neuroscience Research: Physiological Methods, Advantages And Application Fields  
Hilal ÖZTÜRK, İsmail ABİDİN  
Sayfa: 517 – 528








### ***Olgu sunumu / Case Report***

**1- Humerus Lateral Kondil Kırığı Olan İki Yaşındaki Pediatrik Hastada İnfraklavikular Blok Deneyimimiz: Olgu Sunumu**  
Our Experience at Infraclavicular Block in A Two-Year Pediatric Patient With Fracture Of Humerus Lateral Condil: Case Report  
Abdulkhakim ŞENGEL  
Sayfa: 529 - 532



## Surgical Treatment of Ingrown Nail Without Matricectomy in Adults

### Erişkinlerde Tırnak Batmasının Matriksektomisiz Cerrahi Tedavisi

Ahmet Yiğit KAPTAN<sup>1</sup> , Selçuk KORKMAZER<sup>1</sup> , Toygun Kağan EREN<sup>2</sup> , İbrahim KAYA<sup>3</sup> ,  
Murat ÇİÇEKLİDAĞ<sup>3</sup> , Turan BAL<sup>4</sup> , Özlem ORHAN<sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital, Orthopedics and Traumatology Clinic, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Ankara Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Gazi University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

<sup>4</sup> Harran University Faculty of Medicine Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Şanlıurfa, Turkey

<sup>5</sup> Şanlıurfa Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, Şanlıurfa, Turkey

**Background:** Ingrown toenail is an important foot problem that requires surgical treatment in advanced stages. Many surgical methods have been reported for treatment. The aim of this study was to evaluate the results of ingrown toenail surgery without matricectomy performed in patients with advanced stage ingrown toenails.

**Materials and Methods:** Twenty two patients were included in the study. Visual analog scale (pain / satisfaction) was applied to all patients before and after shoe wearing, and the patients were questioned regarding the timing of shoe wearing without discomfort.

**Results:** Preoperative VAS (pain) score was significantly improved from  $8.2 \pm 1.1$  to  $2.4 \pm 1.2$  after shoe wearing ( $p < 0.05$ ). The mean timing for shoe wearing without discomfort was  $13.3 \pm 2.7$  day after the surgery. Recurrences were found in two patients (7.1%). Nail dystrophies and nail growing problems were not seen during follow-up.

**Conclusions:** Successful results can be obtained in advanced stage patients with ingrown toenail surgery without matricectomy, care should be taken to make adequate soft tissue excision to reduce recurrence.

**Key Words:** Ingrown toenail, Matricectomy, Nail dystrophy

#### ÖZ.

**Amaç:** Tırnak batması ileri evrelerde cerrahi tedavi gerektiren önemli bir ayak problemidir. Tedavi için birçok cerrahi yöntem bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, ileri evre ayak tırnakları batık hastalarda matriksektomi yapılmadan batık ayak tırnağı ameliyatının sonuçlarını değerlendirmektir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 22 hasta dahil edildi. Tüm hastalara cerrahi öncesi ve sonrasında ayakkabı giyebildiklerinde görsel analog skala (ağrı / memnuniyet) uygulandı ve hastaların rahatsızlık duymadan ayakkabı giyme zamanlaması sorgulandı.

**Bulgular:** Preoperatif VAS (ağrı) skoru ayakkabı giyildikten sonra  $8.2 \pm 1.1$ 'den  $2.4 \pm 1.2$ 'ye anlamlı olarak düzeldi ( $p < 0.05$ ). Rahatsızlık olmadan ayakkabı giyme zamanlaması ameliyattan sonra  $13.3 \pm 2.7$  gün idi. İki hastada (% 7,1) rekürrens saptandı. Takipte tırnak distrofileri ve tırnak uzama problemleri görülmedi.

**Sonuç:** Matriksektomi yapılmadan tırnak batması cerrahi uygulanan ileri evre hastalarda başarılı sonuçlar alınabilir, rekürrensi azaltmak için yeterli yumuşak doku eksizyonu yapmaya özen gösterilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Tırnak batması, Matriksektomi, Tırnak distrofisi

#### Corresponding Author/Sorumlu Yazar

**Dr. Ahmet Yiğit KAPTAN**

Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital, Orthopedics and Traumatology Clinic, Ankara, Turkey

E-mail: dryigitkaptan@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 27.08.2021

Accepted / Kabul tarihi: 15.09.2021

DOI: 10.35440/hutfd.987938

## Introduction

Ingrown toenail is a common foot pathology regarding young adults (1). The pathology arises from the penetration of the nail plate into the periungual tissue, which causes infection and inflammation. Ingrown nail can limit daily activities as it causes severe pain, inflammation and discharge. Wearing tight shoes and inappropriate cutting of the nail were blamed as the main factors in the development of ingrown toenail (2).

Many methods which involve partial nail matricectomy and germinal matrix ablation have been described in the surgical treatment of ingrown nail (3-5). However, nail matricectomy and germinal matrix ablation may cause additional morbidity, such as vascular and soft tissue damage and may lead to complications such as necrosis, and poor cosmetic results (1). In this study, we aimed to report the results of surgical method in ingrown nail without matricectomy and ablation of germinal matrix.

## Materials and Methods

The study protocol was approved by Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital Ethics Committee (22/10/2020 E-20/10-002). A written informed consent was obtained from each patient. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. 28 nails of 22 patients (Ten female and 12 male patients between the ages of 18-51, mean  $27.5 \pm 1.6$  years old) who were treated for stage-3 and stage-4 ingrown nail between September 2018 and January 2020, were included in the study. The surgery applied for nail anomalies, and revision surgery were not included in the study. Visual analog scale (pain / satisfaction) was applied to all patients before and after shoe wearing, and the patients were questioned regarding the timing of shoe wearing without discomfort.

### Surgical Technique

The patient is positioned in supine position and mechanical cleaning was performed with soap and water scrub. Povidone-iodine solution was applied to the skin of the extremity, the skin is blotted and sterile dressings were applied. Digital block was applied with 1% lidocaine without epinephrine. After applying the finger tourniquet, the skin folding and soft tissue to be excised was marked with a surgical pen and the fibrotic tissue around the nail was excised (Figure 1A). Bilateral wedge shape soft tissue surrounding the nail plate was then removed preserving the nail bed and nail matrix (Figure 1B,C). The part of the nail plate penetrating the nail folding was excised. The wound was closed using 3-0 polypropylene sutures and dressed (Figure 1D).

## Results

The patients were staged according to classification reported by Martinez-Nova et al (6). There was 20 stage-3 ingrown nail and eight stage-4 ingrown nail. The follow-

up interval was between 6-24 months and the mean follow-up duration was  $12.7 \pm 4.6$  months. Preoperative VAS(pain) score was significantly improved from  $8.2 \pm 1.1$  to  $2.4 \pm 1.2$  after shoe wearing ( $P < 0.05$ ). The mean timing for shoe wearing without discomfort was  $13.3 \pm 2.7$  day after the surgery. The VAS score for satisfaction after shoe wearing was  $8.1 \pm 1.7$ . Recurrences were found in two patients with stage-4 and stage-3 ingrown nail (7.1%). They were operated with same method after recurrence. Nail dystrophies and nail growing problems were not seen during follow-up.



**Figure 1.** Surgical technique of ingrown nail without matricectomy. (A) Marking the surgical excision area, (B, C) Soft tissue excision on both sides of the nail plate without matricectomy, (D) Wound closure with 3-0 polypropylene sutures.

## Discussion

It has been reported that recurrence is high in patients with advanced stage ingrown nail when matricectomy is not applied in the literature (2). However, matricectomy may cause some complications related to nail growth and dystrophy (Figure 2A,B). Recently, the methods in which the anatomy of the nail is preserved without matricectomy are reported to increase patient satisfaction after surgery in advanced stage ingrown nail with low recurrence rate (1,7). The main finding of this study is ingrown surgery without matricectomy gives good results in patients with advanced stage ingrown nail.

Noël (1) operated 23 ingrown nail patients and removed the wedge shaped ellipse soft tissue on both sides of nail and the excision line did not contain the nail plate. He reported excellent cosmetic results and no recurrences were observed in minimum follow-up period of 12

months. Dabrowski and Litowinka (7) also reported high satisfaction scores after an average of 11.6 months of follow-up of 54 ingrown toenail surgeries with modified Noël method.



**Figure 2.** (A) Nail growth affected in a 23-year-old male patient after nail matricectomy, (B) Nail dystrophy in a 27-year-old female patient after nail matricectomy.

In this study, they reported recurrence in only 1 patient. We modified Noël's method and partial nail plate excision was applied in the present study. We preserved nail matrix and soft tissue excision was applied to all patients as described by Noël (1). Differently, recurrence occurred in two patients and they were operated with same method after recurrence. The recurrence rate reported in this study was higher than the rates reported by Noël (1) and Dabrowski and Litowinka (7). We think that the reason for recurrences may be insufficient soft tissue excision which is crucial part of this technique.

There are many authors who reported that matricectomy prevents recurrences in ingrown nail (6,8-11). Martinez-Nova et al. (6) proposed a treatment algorithm according to grades. Stage I (inflammatory), stage IIa (nail fold exceeds the nail plate < 3 mm), stage IIb (nail fold exceeds the nail plate > 3 mm), stage III (granulomatous or hypertrophic tissue widely covers the lateral nail plate.), and stage IV (hypertrophic tissue completely covers lateral, medial, and distal nail plate). They suggested Winograd method for stage-3/4 patients and phenol matricectomy for adults. We used their classification method and included stage 3-4 patients in the present study. However, we preferred not to add matricectomy as described by Noël (1). We thought that excision of the soft tissues that cause inflammation around the nail plate would be sufficient to prevent recurrences. In addition, maintaining nail anatomy and function with this method helped to prevent complications (Figure 3A,B).

An important factor affecting patient satisfaction in ingrown toenail surgery is the time that patients can wear shoes without discomfort. The short duration of this pe-

riod allows patients to return to daily life and start working. Noël (1) reported all patients except 2 were able to wear shoes after 2 weeks.



**Figure 3.** (A) 19-year-old male patient with ingrown nail, (B) Six months after ingrown nail surgery without matricectomy.

In this study, we also found this period was approximately 2 weeks ( $13.3 \pm 2.7$ ). The length of this time may depend on the method we applied, but we could not find any other methods in the literature to compare this time. We applied VAS pain and satisfaction scores after the patients could wear shoes. Because, we have seen that even if there is no recurrence of ingrown toenails after surgery, patients can feel discomfort after wearing shoes. As a result, a significant improvement was achieved in the mean VAS pain score and the VAS satisfaction score was found  $8.1 \pm 1.7$ . We think that satisfactory results after wearing shoes may be related to bilateral soft tissue excision.

This study have some limitations. First of all, the study has retrospective design and limited number of patients. Second, there was no group of patients treated with a different method to compare the results of the surgical method. However, in conclusion, we can state that the main success of this method, which Noël reported and applied to patients with stage 3-4 by us in the present study, depends on adequate bilateral soft tissue excision. Preserving nail anatomy and as a result the absence of complications such as nail growth disorders and nail dystrophy is the most important advantage of this method.

**Ethical Approval:** The study protocol was approved by Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital Ethics Committee (22/10/2020 E-20/10-002).

**Author Contributions:**

**Concept:** A.Y.K., S.K., T.K.E.

**Literature Review:** A.Y.K., T.K.E., Ö.O.

**Design :** A.Y.K., İ.K., M.Ç., T.B.

**Data acquisition:** S.K., T.K.E.

**Analysis and interpretation:** A.Y.K., S.K., T.K.E.

**Writing manuscript:** A.Y.K., S.K., T.B.

**Critical revision of manuscript:** Ö.O., T.B., İ.K., M.Ç.

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## References

1. Noël B. Surgical treatment of ingrown toenail without matricectomy. *Dermatol Surg* 2008; 34(1): 79-83.
2. Küçüktaş M, Kutlubay Z, Yardimci G, Khatib R, Tüzün Y. Comparison of effectiveness of electrocautery and cryotherapy in partial matrixectomy after partial nail extraction in the treatment of ingrown nails. *Dermatol Surg* 2013; 39(2): 274-80.
3. Aydin N, Kocaoglu B, Esemenli T. Partial removal of nail matrix in the treatment of ingrown toe nail. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008; 42: 174-7.
4. Kruijff S, Van Det RJ, Van der Meer GT, et al. Partial matrix excision or orthonychia for ingrown toenails. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 148-53.
5. Tatlıcan S, Eren C, Yamangokturk B, Eskioglu F. Chemical matricectomy with 10% sodium hydroxide for the treatment of ingrown toenails in people with diabetes. *Dermatol Surg* 2010; 36: 219-22.
6. Martínez-Nova A, Sánchez-Rodríguez R, Alonso-Peña D. A new onychocryptosis classification and treatment plan. *J Am Podiatr Med Assoc* 2007; 97(5): 389-93.
7. Dąbrowski M, Litowińska A. Recurrence and satisfaction with sutured surgical treatment of an ingrown toenail. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;56:152-60.
8. Persichetti P, Simone P, Li Vecchi G, Di Lella F, Cagli B, Marangi GF. Wedge excision of the nail fold in the treatment of ingrown toenail. *Ann Plast Surg* 2004; 52(6): 617-20.
9. Ozdemir E, Bostanci S, Ekmekci P, Gurgey E. Chemical matricectomy with 10% sodium hydroxide for the treatment of ingrowing toenails. *Dermatol Surg* 2004; 30(1): 26-31.
10. Acar E. Winograd Method Versus Winograd Method With Electrocoagulation in the Treatment of Ingrown Toenails. *J Foot Ankle Surg* 2017; 56(3): 474-77.
11. Terzi E, Guvenc U, Tursen B, Tursen U, Kaya TI. The Effectiveness of Matrix Cauterization With Bichloroacetic Acid in the Treatment of Ingrown Toenails. *Dermatol Surg* 2017; 43(5): 728-33.

# Is Lightweight Self-Gripping Mesh Effective on Preventing Chronic Groin Pain Following Lichtenstein Tension-Free Herniorrhaphy?

## Lichtenstein Gerilimsiz Herniorafi Sonrası Kronik Kasık Ağrısını Önlemede Hafif, Kendinden Kavrayan Ağ Etkili Midir?

Veysel Barış TURHAN <sup>1</sup> , Alp YILDIZ <sup>2</sup> , Saadet AKTURAN <sup>2</sup> , Aybala YILDIZ <sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Department of General Surgery, Keçioren Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Department of General Surgery, Yenimahalle Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

**Background:** Inguinal hernia repair is among the most frequent elective or emergency operations performed in general surgical practice. Lichtenstein hernia repair is considered the gold standard for managing such cases. Postoperative complications especially post-surgical chronic groin pain stands still as a very disabling complication. In this study, we investigated the chronic postoperative pain on 2 different types of meshes.

**Materials and Methods:** This is a retrospective study evaluating the results of open herniorrhaphy with self gripping mesh or regular prolene mesh. Patients included the study that was male and aged 18-65 years, which presented with unilateral inguinal hernia and were favorable with Lichtenstein tension-free herniorrhaphy using mesh.

**Results:** The median duration of the operation was 44.6 m ± 6.1 on Group-1 and the median duration of the operation was 24.6 m ± 5.4 on Group-2, as significantly shorter than Group-1 (p< 0.001). The median hospital stay of the patients was 1 day and no statistically significant difference has detected between groups. At follow-up on the third month, the rate of the patients with complaints of mild chronic groin pain in Group-1 was % 11.1 vs none in Group-2 (p<0.05). No recurrence has been detected in both groups after 8.4 months of follow-up.

**Conclusions:** Our experience of lightweight self-gripping mesh demonstrates that the material is both safe and effective in matters of postoperative complications and recurrence and is very promising in prohibiting chronic groin pain.

**Key Words:** Tension-free herniorrhaphy, mesh fixation, self-gripping mesh

### Öz.

**Amaç:** Kasık fıtığı onarımı, genel cerrahi pratiğinde en sık yapılan elektif ve acil ameliyatlardan biridir. Lichtenstein herni onarımı, bu tür vakalar için altın standart olarak kabul edilmiştir. Ameliyat sonrası komplikasyonlar, özellikle ameliyat sonrası kronik kasık ağrısı, oldukça sık bir komplikasyon olarak görülmektedir. Bu çalışmada iki farklı meshin kronik postoperatif ağrıya etkisi araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** Lichtenstein onarımı yapılan hastalarda kendiliğinden kavrayan mesh ve normal prolene mesh sonuçlarını değerlendirdi. Tek taraflı kasık fıtığı ile başvuran ve mesh kullanılarak gerilimsiz herniorafi yapılan 18-65 yaş arası erkek hastalar çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Median operasyon süresi Grup-1'de 44,6 ± 6,1 dakika, Grup-2'de 24,6 ± 5,4 dakika idi. Median operasyon süresi Grup-1'den anlamlı olarak daha kısa olarak bulundu (p < 0,001). Hastaların hastanede kalış süreleri ortalama 1 gündü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Üçüncü ay takibinde Grup-1'de hafif kronik kasık ağrısı şikayeti olan hasta oranı %11,1 iken Grup-2'de hiç yoktu (p<0,05). 8,4 aylık takip sonrasında her iki grupta da nüks saptanmadı.

**Sonuç:** Kendinden kavrayan mesh deneyimimiz, materyalin postoperatif komplikasyonlar ve nüks açısından hem güvenli hem de etkili olduğunu ve kronik kasık ağrısını önleme konusunda çok umut verici olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Gerilimsiz herniorafi, mesh fiksasyonu, kendiliğinden kavrayan mesh

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

**Dr. Veysel Barış TURHAN**

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

E-mail: drbaristurhan@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 19.01.2021

Accepted / Kabul tarihi: 04.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.865049

## Introduction

Thus inguinal herniorrhaphy is amongst the most frequent operations in general surgery (1), the choice for the ideal procedure continues to be an unconsentaneous issue (1,2). Due to the low recurrence margins and low incidence of complications, Lichtenstein tension-free mesh augmented hernioplasty has been accepted as the standard procedure in inguinal hernioplasty<sup>2</sup>, apparently causing fade in hernia recurrence rates(1-3). Moreover, the rates of chronic postoperative groin pain after a three month-postoperative period are still substantial. In this article we compared self-gripping mesh versus regular polypropylene mesh in respect of chronic postoperative pain.

## Materials and Methods

This is a retrospective study comparing the postoperative results of herniorrhaphy with self gripping mesh or regular prolene mesh. Patients included in the study were males aged between 18 and 65 years, which presented with unilateral inguinal hernia and were eligible for Liechtenstein tension-free open mesh augmented hernia repair. Patients were excluded from this study if they had scrotal, incarcerated, or femoral hernia; had undergone previous laparoscopic inguinal hernia repair; or required emergency procedures. The local ethics committee has approved the study and all patients have signed written informed consent.

The incision has started centering 1 cm upper and latitude of the inguinal ligament, originated from the pubic bone and reaching out 4-5 cm upper of the mid inguinal line. Subcutaneous tissue has passed through pudendalis superficialis and epigastica superficialis branches of these vessels. The Scarpa fascia is dissected to the aponeurosis of the external oblique muscle, then exposure of the external inguinal ring and the inguinal ligament is completed. The external oblique aponeurosis incised from the external inguinal ring to the upper-lateral for 5-6 cm. Nervus ilioinguinalis has been secured from secondary trauma. Skin flaps prepared and context of spermatic cord with cremaster muscles hung up to ensure the security of these structures and help the exposure of area of herniation.

After exposure, the management of hernia sac;

For Group-1; Polypropylene mesh has been augmented for herniorrhaphy. The patchy edges of the mesh rasped to maintain the optimal adaptation to the prepared area. The mesh has been fixed with 3.0 polypropylene stitches.

For Group-2; a self-gripping polyester mesh for either right or left anatomic position had used and left unfixed.

Hemostasis secured and spermatic cord layers and other anatomical structures have closed concordantly with an anatomic plane.

The patients have been assessed in respect of early and late postoperative pain, and complications. Frequency of analgesic intake, chronic groin pain, paresthesia, hernia recurrence, and duration of operation were recorded.

The Ki-square test has used for statistical analysis was performed by using the software package SPSS 17.0 (IBM Corp. Armonk, NY). A difference with  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

Ethical approval for this study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Yildirim Beyazit University Yenimahalle Training and Research Hospital (16/05/2016-2016/32-2016-05-07)

## Results

A total of 33 patients with the diagnosis of a unilateral primary inguinal hernia has included and evaluated retrospectively by the patient records. 18 patients were used polypropylene mesh (Group-1) and 15 were used self-gripping polyester mesh (Group-2). The two group were evaluated by demographic parameters (mean age: 54.9 years  $\pm$  10.9 vs. 55.2 years  $\pm$  11.3 for Group-1 and Group-2 respectively:  $p > 0.05$ ), (Table 1).

**Table 1.** Patient demographic characteristic and outcome of comparison between groups

	Group 1 (n=18)	Group 2 (n=15)	<i>p</i> *
Age	54.9 $\pm$ 10.9	55.2 $\pm$ 11.3	>0.05
Duration of operation, minute	44.6 $\pm$ 6.1	24.6 $\pm$ 5.4	< 0.001
Hospital stay, day	1	1	>0.05
Complications	1 (Urinary retention)	none	
Analgesic usage	3.7 $\pm$ 0.8	2.4 $\pm$ 0.9	<0.05
Mild chronic groin pain(%)	11	none	<0.05
Follow-up,months	8.4 $\pm$ 0.6	8.2 $\pm$ 0.6	>0.05

\*The Ki-square test, statistically significant results in bold

The median duration of operation was 44.6 m  $\pm$  6.1 on Group-1 and the median duration of the operation was 24.6 m  $\pm$  5.4 on Group-2, as significantly shorter than Group-1 ( $p < 0.001$ ).

Median hospital stay for 2 groups is the same as 1 day and no statistically significant difference has been detected between groups.

None patients participating in this study developed any intraoperative or postoperative major complications. Urinary retention has occurred in 1 patient from Group-1 which dissolved spontaneously on postoperative 6th hour.

The patients from Group-1 used analgesic during follow-up 3.7  $\pm$  0.8 times vs. 2.4  $\pm$  0.9 times in Group-2, and the frequency of analgesic use of patients was significantly higher in Group-1 than Group-2 ( $p < 0.05$ ).

At follow-up on the third month, the rate of the patients with complaints of mild chronic groin pain in Group-1 was % 11.1 vs none in Group-2( $p < 0.05$ ).

No recurrence has been detected in both groups after 8.4 months of follow-up.

## Discussion

Inguinal herniorrhaphy can be considered as the most continual elective operations performed in general surgical practice. Almost 20% to 30% of patients with inguinal hernia present even bilateral hernias at diagnosis (4). Lichtenstein tension-free hernia repair with mesh augmentation is considered the gold standard for treating those cases (4-6). Recently, the need for and best way of fixing the mesh have been questioned. Mesh fixation with staples or tacks is widely used and can minimize the risk of mesh displacement, and in addition, reduce hernia recurrence (4-7). However, fixation is associated with higher costs and can increase the groin pain rates (4-7).

Chronic pain can be restricting and could be overwhelming on patients' quality of life (8). The main cause of post-hernioplasty groin pain is not definite, but it tends to relate to some particular aspects of operative technique, such like gentle handling of the cutaneous nerves, the mesh structure, and the technique used on mesh fixation (8,9). Regular polypropylene meshes have been shown to boost inflammatory responses which can lead to mesh compaction while scar tissue develops. Therefore, it has been advised to augment low-weight meshes and to restrict the area of fixation (8-11). On the other hand, lately, self-gripping meshes have been released, extinguishing the need for aggressive fixation. Several studies showed that the incidence of postoperative pain and wound site infection were significantly diminished using self-gripping mesh according to polypropylene mesh (8,15).

Technological developments have also led to the advancement of several types of surgical mesh, such as semi-resorbable structure, self-gripping, fibrin tissue adhesives, and low-weight alternatives (14). This wide range of permitting surgical materials, involved with extensive alternatives of techniques, has led to suspensions for the ideal treatment of inguinal hernia (14-16).

Several synthetic materials were marketed which were proposed for augmentation to the groin, the reliance and effectiveness of which were shown by many studies (17,18). It was essential and suggested to secure the mesh at the area of augmentation with additional fixation techniques like tacks, stitches, clips, etc. This ended in the increase of efforts to reduce the aggressive fixation of an augmented mesh with the use of these novel materials marketed (17-21). The choice to use self-fixation meshes in inguinal herniorrhaphy was validated on an animal experiment as safe, effective, and easy to manipulate with good implantation to the abdominal wall (17-21).

## Conclusion

In this study, we aimed to evaluate the effect of low-weighted self-gripping mesh on postoperative chronic pain by operating under regional anesthesia with sedation and conform to the basic principles of the Lichtenstein technique.

A self-gripping mesh is low weight mesh, which has tiny hooks to ensure holding the tissue with no need of any additional fixation. Our experience of light-weighted self-gripping mesh demonstrates that the material is both safe and effective in the matters of postoperative complications and recurrence and very promising in prohibiting the chronic groin pain.

---

**Ethical Approval:** Ethical approval for this study was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Yildirim Beyazıt University Yenimahalle Training and Research Hospital (16/05/2016-2016/32-2016-05-07)

## Author Contributions:

**Concept:** V.B.T.

**Literature Review:** V.B.T.

**Design :** A.Y.(Alp Yıldız)

**Data acquisition:** S.A

**Analysis and interpretation:** A.Y.(Aybala Yıldız)

**Writing manuscript:** V.B.T.

**Critical revision of manuscript:** A.Y.(Aybala Yıldız)

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

---

## References



1. Percalli L, Pricolo R, Passalia L, Riccò M. Comparison between self-gripping, semi re-absorbable meshes with polyethylene meshes in Lichtenstein, tension-free hernia repair: preliminary results from a single center. *Acta Biomed.* 2018;89(1):72-78.
2. Nikkolo C, Vaasna T, Murruste M, Suumann J, Kirsimägi Ü, Seepeter H et al. Three-year results of a randomized study comparing self-gripping mesh with sutured mesh in open inguinal hernia repair. *J Surg Res.* 2017;209:139-44.
3. Zwaans WAR, Perquin CW, Loos MJA, Roumen RMH, Scheltinga MRM. Mesh Removal and Selective Neurectomy for Persistent Groin Pain Following Lichtenstein Repair. *World J Surg* 2017;41:701-712.
4. Claus CMP, Rocha GM, Campos ACL, Paulin JAN, Coelho JCU. Mesh Displacement After Bilateral Inguinal Hernia Repair With No Fixation. *JSLs.* 2017;21(3):17-21
5. Thumbe VK, Evans DS. To repair or not to repair incidental defects found on laparoscopic repair of groin hernia. *Surg Endosc.* 2001;15:47-49.
6. Griffin KJ, Harris S, Tang TY, Skelton N, Reed JB, Harris AM. Incidence of contralateral occult inguinal hernia found at the time of laparoscopic trans-abdominal pre-peritoneal (TAPP) repair. *Hernia.* 2010;14:345-349.
7. Wauschkuhn CA, Schwarz J, Boekeler U, Bittner R. Laparoscopic inguinal hernia repair: gold standard in bilateral hernia repair? Results of more than 2800 patients in comparison to literature. *Surg Endosc.* 2010;24:3026-3030.
8. Wang Y, Zhang X. Short-term results of open inguinal hernia repair with self-gripping Parietex ProGrip mesh in China: A retrospective study of 90 cases. *Asian J Surg.* 2016;39(4):218-224.
9. Fountain Y. The chronic pain policy coalition. *Bull R Coll Surg Eng.* 2006;88:279.
10. Bringman, S, Heikkinen, TJ, Wollert S, Österberg J,

- Smedberg S, Granlund, H et al. Early results of a single-blinded, randomized, controlled, Internet-based multi-center trial comparing Prolene and Vypro II mesh in Lichtenstein hernioplasty. *Hernia*. 2004;8:127-134.
11. Birk D, Hess S, Garcia-Pardo C. Low recurrence rate and low chronic pain associated with inguinal hernia repair by laparoscopic placement of Parietex ProGrip" mesh: clinical outcomes of 220 hernias with mean follow-up at 23 months. *Hernia*. 2013;17:313-320.
  12. Kingsnorth, A, Gingell-Littlejohn, M, Nienhuijs S, Schüle S, Appel P, Ziprin, P et al. Randomized controlled multicenter international clinical trial of self-gripping Parietex" ProGrip" polyester mesh versus lightweight polypropylene mesh in open inguinal hernia repair: interim results at 3 months. *Hernia*. 2012;16:287-294.
  13. Cunha-E-Silva JA, Oliveira FMM, Ayres AFSMC, Iglesias ACRG. Conventional inguinal hernia repair with self-fixating mesh versus totally extraperitoneal laparoscopic repair with polypropylene mesh: early postoperative results. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(3):238-244.
  14. García Ureña MÁ, Hidalgo M, Feliu X, Velasco MÁ, Revuelta S, Gutiérrez R et al. Multicentric observational study of pain after the use of a self-gripping lightweight mesh. *Hernia*. 2015;15(5):511-5.
  15. Hollinsky C, Kolbe T, Walter I, Joachim A, Sandberg S, Koch T et al. Comparison of a new self-gripping mesh with other fixation methods for laparoscopic hernia repair in a rat model. *J Am Coll Surg*. 2009;208(6):1107-14.
  16. Wang Y, Zhang X. Short-term results of open inguinal hernia repair with self-gripping Parietex ProGrip mesh in China: a retrospective study of 90 cases. *Asian J Surg*. 2016;39(4):218-24.
  17. Klobusicky P, Feyerherd P. Usage of a self-adhesive mesh in TAPP hernia repair: A prospective study based on Herniamed Register. *J Minim Access Surg*. 2016;12(3):226-34.
  18. Nowobilski W, Dobosz M, Wojciechowicz T, Mionskowska L. Lichtenstein inguinal hernioplasty using butyl-2-cyanoacrylate vs. sutures. Preliminary experience of a prospective randomized trial. *Eur Surg Res*. 2004;36:367-70.
  19. Campanelli G, Pascual MH, Hoferlin A, Rosenberg J, Champault G, Kingsnorth A et al. Randomized controlled, blinded trial of Tisseel/Tissuocol for mesh fixation in patients undergoing Lichtenstein technique for primary inguinal hernia repair: Results of the TIMELI trial. *Ann Surg*. 2012;255:650-7.
  20. Shen YM, Sun WB, Chen J, Liu SJ, Wang MG. NBCA medical adhesive (n-butyl-2-cyanoacrylate) versus suture for patch fixation in Lichtenstein inguinal herniorrhaphy: A randomized controlled trial. *Surgery*. 2012;151:550-5.
  21. Bracale U, Rovani M, Picardo A, Merola G, Pignata G, Sodo M et al. Beneficial effects of fibrin glue (Quixil) versus Lichtenstein conventional technique in inguinal hernia repair: A randomized controlled trial. *Hernia*. 2014;18:185-92.



# Kritik COVID-19 Hastalarında C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Prediktif Rolü

## Predictive Role of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Patients with Critical COVID-19 Patients

Sanem KAYHAN<sup>1</sup> , Hatice KOZAN KALKISIM<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** COVID-19 hastalarının yönetimindeki önemli gelişmelere rağmen, tedaviyi yönlendirecek, hastalık şiddetini öngören belirteçlere ihtiyaç vardır. Biz de bu çalışmada; C-reaktif protein/Albumin (CRP/Alb) oranının hastalık şiddeti ile ilişkisini ve yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmedeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve metod:** Ocak 2021 ile Haziran 2021 tarihleri arasında hastanemizde COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastaların klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve akciğer bilgisayarlı tomografisi retrospektif olarak incelendi. Toplam 131 hasta ve benzer yaş ve cinsiyetteki 81 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. CRP, albumin ve CRP/Alb oranı verileri analiz edildi ve COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırası ile  $p=0.1$   $p=0.31$ ). COVID-19 hastalarının CRP/Alb oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ( $p<0.009$ ). COVID-19 hastaları klinik durumlarına göre kritik ve non-kritik olarak sınıflandırıldığında; kritik hastalar non-kritik hastalara göre daha yaşlı ( $p<0.001$ ) ve CRP/Alb oranı daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Yapılan ROC analizinde CRP/Alb oranı cut-off 14.7 mg/dl alındığında 89% duyarlılıkla ve 91% özgüllük ile COVID-19 kritik klinik durumu predikte etti.

**Sonuç:** Sonuç olarak, CRP/Alb oranı, rutin olarak kullanılabilir pratik, ucuz ve kolay erişilebilir bir testdir. Çalışmamızda; CRP/Alb oranı yoğun bakım ihtiyacı olan kritik COVID-19 hastalarını ayırt etmede potansiyel bir parametre olarak tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, C-reaktif protein/Albumin, Prediktif

### Abstract

**Background:** Despite important advances in the management of COVID-19 patients, markers that can predict its severity and guide its treatment are needed. This study aimed to evaluate the relation of C-reactive protein/albumin ratio (CRP/Alb) with the disease severity and its role in prediction of the need for intensive care.

**Materials and Methods:** Clinical findings, laboratory results and chest tomography of the COVID-19 patients followed in our hospital between January and June 2021 were retrospectively reviewed. A hundred and thirty-one COVID-19 patients and 81 age- and gender-matched healthy individuals were included in the study. Data about CRP and albumin levels and CRP/Alb was analyzed and obtained findings were compared between COVID-19 patients and healthy individuals.

**Results:** COVID-19 patients and healthy controls were similar in terms of the mean age and gender distribution ( $p=0.1$  and  $p=0.31$  respectively). CRP/Alb was significantly higher in the patients than in the controls ( $p<0.009$ ). When the patients were classified into critical and non-critical groups based on their clinical status, the critical group was significantly older ( $p<0.001$ ) and had a significantly higher CRP/Alb ( $p<0.001$ ). According to ROC curve analysis, CRP/Alb was predictive of critical clinical picture based on the cut-off value of 14.7 mg/dl, sensitivity of 89% and specificity of 91%.

**Conclusions:** CRP/Alb is practical, inexpensive and easily available and can be used routinely. This study showed that CRP/Alb is a potential parameter that can be utilized to identify patients with critical COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, C-reactive protein, prediction

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Sanem KAYHAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

E-mail: drkayhansanem@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 29.09.2021

Kabul tarihi / Accepted: 18.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1001970

## Giriş

Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) salgını Aralık 2019'da Çin'de başladı ve hala dünya çapında devam eden küresel bir halk sağlığı sorunudur. SARS-CoV-2'e bağlı gelişen bu son derece bulaşıcı hastalık solunum damlacıkları yoluyla insandan insana bulaşmaktadır (1, 2). Son çalışmalarda, SARS-CoV-2'nin kalp, böbrek, karaciğer hasarı ve gastrointestinal semptomlara neden olduğu bulunmuştur, ancak ana hedef organı akciğer ve immün sistemdir (3). Hastalar asemptomatik enfeksiyondan hafif veya şiddetli viral pnömoniye veya ölüme yol açan solunum yetmezliğine kadar uzanan geniş bir klinik spektrumla başvururlar (4).

COVID-19 hastalarının yönetimindeki önemli gelişmelere rağmen, tedaviyi yönlendirecek güvenilir tanıl ve prognostik hastalık şiddeti belirteçleri yoktur. Hastalık progresyonunu yavaşlatmak veya önlemek için, kritik vakaları ayırt etmek önemlidir. Bu vakaların erken tespiti için erişimi kolay, hızlı ve düşük maliyetli belirteçlere ihtiyaç vardır. Birçok çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametreleri arasında lenfosit, trombosit, albumin, C-reaktif protein (CRP), fibrinogen, prokalsitonin, D-dimer, interlökin-6 ve bunlardan türetilmiş inflamatuvar indexler mevcuttur (5-9).

CRP/albumin oranı (CRP/Alb), CRP'nin albumin düzeyine bölünmesiyle hesaplanan yeni bir indekstir ve malign hastalıklar başta olmak üzere birçok kritik hastalıkta morbidite ve mortaliteyi öngörmeye prediktif değeri olduğu iddia edilmiştir (10-13). COVID-19 hastalarında CRP/Alb oranı ile ilgili çalışmalara bakıldığında, hastalık şiddetinin prognostik bir göstergesi olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 15). Bunun yanında mortaliteyi öngörmeye CRP/Alb oranının önemi hakkında çelişkili sonuçlar da vardır (16).

Biz de bu çalışmada, üçüncü basamak bir hastaneye başvuran COVID-19 hastalarında; CRP/Alb oranının hastalık şiddeti ile ilişkisini ve yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmedeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde retrospektif olarak tasarlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulu, Helsinki Bildirgesi ilkelerine göre yazılmış bu çalışmayı onayladı. Çalışmaya dahil edilmeden önce, tüm hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı (etik onam: 23.08.2021-118/13).

Ocak 2021 ile Haziran 2021 arasında hastaneye kabul edilen COVID-19 tanılı hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. COVID-19 teşhisi, nazofaringeal sürüntü örneklerinden alınan pozitif bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi sonucu ile doğrulandı. Bilinen kollagen doku hastalığı, malignite, inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan ve/veya bu nedenle medikal tedavi alanlar, kronik böbrek yetmezliği, siroz, malnütrisyon ve hamileliği olan veya hastaneye başvuru anında CRP ve albumin fonksiyonu değerlendirmesi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Laboratuvar verileri tedaviye (steroid, anti-viral ve/veya antibiyotik gibi) başlamadan önce değerlendirilen hastalar, çalışmaya

dahil edildi.

Hastalar klinik semptom, laboratuvar sonuçları ve akciğer bilgisayar tomografisi (BT) sonuçlarına dayanarak; hastalık şiddetine göre non-kritik (hafif/orta/ağır) ve kritik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hafif şiddetli vakalar klinik semptomları hafif olan ve BT'de pnömoni bulguları izlenmeyen hastalar; orta şiddetli vakalar, ateş ve solunum yolları semptomları gibi semptomları olan ve BT'de pnömoni bulguları izlenebilen hastalar; ağır şiddette vakalar ise, solunum sayısı  $\geq 30$ /dk olan ya da istirahatte oksijen satürasyonu  $\leq 93\%$  olan ya da arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>)/oksijen konsantrasyonu (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg olan hastalar ve/veya BT'de pnömoni bulguları olup, 48 saat içinde %50'den fazla progresyon izlenen hastalar olarak sınıflandırıldı. Kritik COVID-19 vakaları; mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, şok varlığı ve yoğun bakımda izlem ve tedavi gerektiren diğer organ yetmezliği olan hastalar olarak belirlendi (17).

Dışlama kriterleri sağlandıktan sonra toplam 131 hastanın yatışında bakılan serum CRP ve albumin değerleri ile CRP/Alb oranı hesaplandı. Aynı dönemde rutin fizik muayeneden geçen benzer yaşta ve cinsiyetteki sağlıklı katılımcılar kontrol grubu olarak dahil edildi. CRP/Alb oranı önce COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında, daha sonra COVID-19 klinik sınıflamasına göre kritik, non-kritik COVID-19 hastaları arasında karşılaştırıldı.

**İstatistiksel analiz:** İstatistiksel analiz SPSS Versiyon 25 kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrik veriler ortalama  $\pm$ SS olarak belirtildi ve gruplar arası anlamlılık analizinde Student-t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan veriler ortalama (min-max) olarak tanımlandı ve gruplar arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenleri analiz etmek için ki-kare testi kullanıldı. Kritik klinik durumu CRP/Alb oranı ile karşılaştırmak için önerilen model için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi oluşturuldu ve eğri altındaki alan (AUC) hesaplandı. İstatistiksel olarak  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 131 COVID 19 hastası ile 81 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. COVID-19 hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1' de gösterilmiştir. COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırası ile  $p = 0.1$   $p = 0.31$ ) (Tablo 2). COVID-19 hastalarının CRP/Alb oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ( $p < 0.009$ ) (Tablo 2). COVID-19 hastaları klinik durumlarına göre kritik ve non-kritik olarak sınıflandırıldığında; kritik hastalar non-kritik hastalara göre daha yaşlı ( $p < 0.001$ ) ve CRP/Alb oranı daha yüksekti ( $p < 0.001$ ) (Tablo 3). Yapılan ROC analizinde CRP/Alb oranı cut-off 14,7 mg/dl alındığında %89 duyarlılıkla ve %91 özgüllük ile COVID-19 kritik klinik durumu predikte eder (Şekil-1).

**Tablo 1.** COVID-19 hastalarının demografik klinik ve laboratuvar verileri

n	131
Yaş (yıl)	44.3±17,3
Cinsiyet	
Kadın n (%)	70 (53,4)
Erkek n (%)	61 (46,6)
Kritik hasta n (%)	29 (77,9)
Non-kritik hasta n (%)	102 (22,1)
WBC (x 10 <sup>9</sup> /L), median (min-max)	5,51 (0,49-26,38)
Lenfosit (x 10 <sup>9</sup> /L), median (min-max)	1,32 (0,21-5,01)
Trombosit (x 10 <sup>9</sup> /L), median (min-max)	215 (64-602)
Kreatinin (mg/dL), median (min-max)	0,7 (0,4-1,9)
AST (U/dL), median (min-max)	22 (11,6-364)
LDH (U/L), median (min-max)	206 (117- 1558)
CK (U/L), median (min-max)	82 (20- 3892)
D-Dimer (µg/ml), median (min-max)	126 (6,7- 3935)
Ferritin (ng/ml), median (min-max)	126 (6,7- 3935)
Fibrinojen (mg/dl), median (min-max)	348 (143- 872)
CRP (mg/L), median (min-max)	7,8 (0,1- 394)
Albumin (g/dl), median (min-max)	4 (2,6- 5,2)
CRP/Albumin, median (min-max)	1,94 (0,02- 135,9)

WBC, white blood cell-beyaz küre; AST, aspartat aminotransferaz; LDH, laktat dehidrogenaz; CK, kreatin kinaz; CRP, C reaktif protein.

**Tablo 2.** COVID-19 hastaları ile kontrol grubunun demografik ve CRP/Albumin oranının karşılaştırmalı verileri

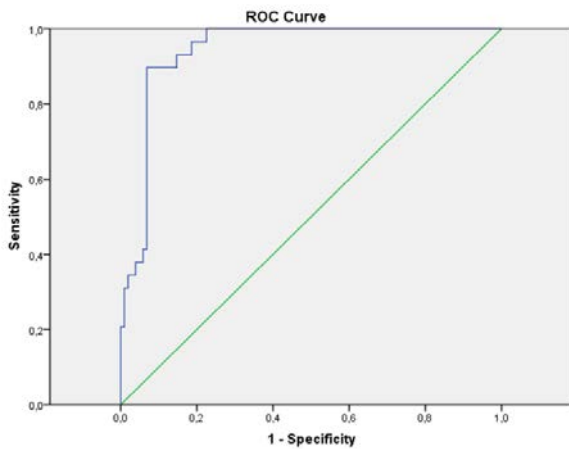
	COVID-19 n= 131	KONTROL n= 81	P
Yaş	44,3±17,3	47,6±6,7	0,1
Cinsiyet			
kadın n (%) /	70 (53,4) /	49 (60,5) /	0,31
erkek n (%)	61 (46,6)	32 (39,5)	
CRP/Alb median (min-max)	1,94 (0,02- 135,9)	1 (0,02- 3,95)	0,009

CRP, C reaktif protein; Alb, albumin.

**Tablo 3.** COVID-19 kritik ve non-kritik hastaların demografik ve CRP/Albumin oranının karşılaştırmalı verileri

	Kritik n= 29	Non-kritik n= 102	P
Yaş	60,7± 14	39,6±15,2	<0,001
Cinsiyet			0,14
Kadın n (%)	12 (41,4)	58 (56,9)	
Erkek n(%)	17 /58,6	44 (43,1)	
CRP/ALB	36,2 (3,9- 135,9)	1 (0,02- 71,8)	<0,001

CRP, C reaktif protein; Alb, albumin.

**Şekil 1.** Kritik COVID-19 vakalarında CRP/Albumin oranı için ROC (receiver operating characteristic) eğrisi. AUC: 0,943 (95% CI 0,904-0,981 p<0,001) Cut-off level CRP/Alb: 14,7 (Likelihood Ratio: 0,91) Sensitivity 89% Specificity 91%

## Tartışma

Çalışmamıza göre CRP/Alb oranı yoğun bakım ihtiyacı olan kritik COVID-19 hastalarında prediktif bir index olarak kabul edilebilir.

COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan kritik hastalığa kadar geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Kritik COVID-19'lu hastalarda, akut solunum sıkıntısı sendromu, çoklu organ yetmezliği gibi yoğun bakımda takip gerektiren klinik durumlar gelişirken, non-kritik hastaların prognozu çok daha iyidir (4, 18). Bu nedenle yoğun bakım ihtiyacı olan hastayı erken tespit etmek, hastalık progrese olmadan zamanında tedavi için kritik ve kritik olmayan hastaları ayırt etmek önemlidir. Sistemik inflamatuvar yanıtın rolü, COVID-19 enfeksiyonunun patofizyolojisinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır; bu bağlamda da birçok çalışmada COVID-19 hastalık şiddetini belirlemede İnterlökin-6, D-dimer, nötrofil/lenfosit oranı, fibrinojen, procalsitonin gibi çeşitli inflamatuvar parametrelerin öngörücü değerine odaklanılmıştır (5-8). CRP; enfeksiyon, travma, doku hasarı, kardiyovasküler hastalık ve diğer inflamatuvar olaylara yanıt olarak artan pozitif bir akut faz reaktanıdır (19). Daha önce COVID-19 hastalarında CRP'nin arttığı ve bu artışın hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Bir negatif akut faz reaktanı olan albumin ise hastanın beslenme durumunu yansıttığı gibi cerrahi, yanık ve inflamasyon gibi durumlarda da azalır (21). Azalmış serum albumin seviyeleri COVID-19 hastalarında yaygın bir durumdur ve hipoalbumineminin artmış mortalite ile korele olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (9, 22).

CRP/Alb oranı ise; aynı anda konağın hem inflamatuvar yanıtını hem de nutrisyonel durumunu temsil etme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle tek başına CRP ya da tek başına serum albumin düzeyine göre kullanımı daha güvenilir dinamik bir indekstir. Öyle ki, Park ve arkadaşlarının (13) yaptığı bir çalışmada; CRP/albumin oranının, kritik hastalarda 28 günlük mortaliteyi öngörmede tek başına CRP'den daha doğru olduğu gösterilmiştir. CRP/Alb oranı yakın zamanda çeşitli inflamatuvar durumlarda prognostik bir biyobelirteç olarak da tanımlanmıştır (23). Sepsis ve septik şok gibi kritik hastalıklarda mortaliteyi öngörmede yararlı bir index olarak kabul edilmiştir (24). Bununla birlikte, SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki rolüne ilişkin çalışmalar küçük ölçekli ve az sayıdadır (15, 25). Bizim çalışmamızda beklenildiği gibi sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında COVID-19 hastalarında CRP/Alb oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Klinik durumlarına göre hastalarımızı sınıflandırdığımızda CRP/Alb oranı kritik hastalarda belirgin yüksek tespit edildi ve bu hastaların tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görüldü. Sağlık kaynaklarının gereksiz veya uygunsuz kullanımını önlemek için, COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacını belirlemede, CRP/Alb oranının prediktif bir index olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın ana kısıtlılığı retrospektif tasarımı ve tek merkezde yapılmış olmasıdır. Bulgularımızı doğrulamak için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, CRP/Alb oranı, rutin olarak kullanılabilir pratik, ucuz ve kolay erişilebilir testlerdir. Ve çalışmamız göstermiştir ki; CRP/Alb oranı yoğun bakım ihtiyacı olan kritik

COVID-19 hastalarını ayırt etmede potansiyel bir parametredir. Kritik COVID-19 hastasını erken tespit etmede duyarlılığı ve özgülüğü yüksek olan CRP/Alb oranı; hastaların yoğun bakım ünitesine erken transferinde doktorlara yardımcı bir index olabilir.

**Etik onam:** Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi etik kuruludan etik onam alındı (Kayıt numarası: 23.08.2021-118/13).

#### Yazar Katkıları:

Konsept: S.K.

Literatür Tarama: H.K.K.

Tasarım: S.K.

Veri toplama: H.K.K.

Analiz ve yorum: S.K.

Makale yazımı: S.K.

Eleştirel incelenmesi: S.K.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr. 2020;63(4):119-24.
2. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. N Engl J Med. 2020;382(13):1278-80.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
5. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J Med Virol. 2020;92(7):791-6.
6. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. Thromb Res. 2020;192:3-8.
7. Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. Platelets. 2020;31(5):674-9.
8. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol. 2020;127:104370.
9. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020;24(1):255.
10. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, Caliskan Z, Atalay R, Ozturk O, et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. North Clin Istanbul. 2020;7(1):49-55.
11. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, Xu YM, Zhang J, Min QH, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. Int Immunopharmacol. 2018;62:293-8.
12. Xu HJ, Ma Y, Deng F, Ju WB, Sun XY, Wang H. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: an updated meta-analysis. Onco Targets Ther. 2017;10:3059-70.
13. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. J Clin Med. 2018;7(10).
14. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, Abdelmoaty AA, Alazzouni AS, Esawy MM, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein/albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality. Egypt J Bronchol. 2021;15(1):1-7.
15. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. Int Immunopharmacol. 2021;91:107285.
16. Kalabin A, Mani VR, Valdivieso SC, Donaldson B. Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19. J Infect Dev Ctries. 2021;15(8):1086-93.
17. Liang T. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine Compiled According to Clinical Experience. 2020;68.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM. 2020;382(18):1708-20.
19. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C reactive protein (CRP). Treasure Island, FL: StatPearls. 2020.
20. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020;19(1):18.
21. Yap FH, Joynt GM, Buckley TA, Wong EL. Association of serum albumin concentration and mortality risk in critically ill patients. Anaesth Intensive Care. 2002;30(2):202-7.
22. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? Antioxid Redox Signal. 2021;35(2):139-42.
23. Moon JS, Ahn SS, Park YB, Lee SK, Lee SW. C-Reactive Protein to Serum Albumin Ratio Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients with ANCA-Associated Vasculitis. Yonsei Med J. 2018;59(7):865-71.
24. Kaplan M, Duzenli T, Tanoglu A, Cakir Guney B, Onal Tastan Y, Bicer HS. Presepsin:albumin ratio and C-reactive protein:albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores : A retrospective study. Wien Klin Wochenschr. 2020;132(7-8):182-7.
25. Wang X, Xu Y, Huang H, Jiang D, Zhou C, Liao H, et al. An increased pretreatment C-reactive protein-to albumin ratio predicts severe novel corona virus infected pneumonia. Research Square. 2020;5.

# The Effect of Peri-Implant Disease on Oxidative Stress Markers Levels in Peri-Implant Sulcus Fluid: A Cross-Sectional, Pilot Study

## Peri-Implant Hastalığının Peri-İmplanter Sulkus Sıvısında Oksidatif Stres Belirteçleri Seviyeleri Üzerindeki Etkisi: Kesitsel, Pilot Çalışma

Emre BİRBİRİ<sup>1</sup>, Meral UZUNKAYA<sup>2</sup>, Hasan GÜNDOĞAR<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Private Practise, Adana, Turkey.

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Dentistry, Peridontology Department, Kahramanmaraş, Turkey.

<sup>3</sup> Gaziantep University, Faculty of Dentistry, Peridontology Department, Gaziantep, Turkey

<sup>4</sup> Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Faculty of Dentistry, Surgery and Pediatric Dentistry Department, Turkestan, Kazakhstan.

**Background:** Peri-implant diseases are inflammatory diseases as periodontal disease. An array of oxidative stress markers has been examined in the disease and health of the periodontal tissues. The purpose of the study was to test whether peri-implant conditions have an impact on the peri-implant sulcus fluid oxidative stress markers.

**Materials and Methods:** A total of 44 participants were included in the study. Collected samples divided 3 groups, 14 samples for healthy implants; 15 samples for peri-implant mucositis; and 15 samples for peri-implantitis. In clinical periodontal examination, plaque index (PI), modified bleeding index (mSBI), probing bleeding (BOP), probing pocket depth (PPD), gingival index (GI), modified plaque index (MPI) were measured. Peri-implant sulcus fluid (PISF) samples were collected for evaluating and measuring biochemical analysis of total oxidant status (TOS) and total antioxidant capacity (TAOC) and oxidative stress index (OSI).

**Results:** The TOS level in PISF was statistically significantly higher in the peri-implantitis when compared to the healthy group ( $p=0.041$ ). There was no statistically significant difference ( $p>0.05$ ) between groups in terms of TAOC and OSI parameters.

**Conclusions:** As a result of the current study, it can be said that, due to its inflammatory character, peri-implantitis can increase total oxidant status (TOS) in peri-implant sulcus fluid (PISF). Multicentered research is needed to explain which immunological mechanism triggers the oxidative system in peri-implantitis in order to understand the potential role of oxidative stress markers in peri-implant inflammation.

**Key Words:** Oxidative Stress, Peri-Implant Disease, Peri-Implant Sulcus Fluid, Peri-Implantitis, Peri-Implant Mucositis

### ÖZ.

**Amaç:** Peri-implant hastalıklar, periodontal hastalık gibi inflamatuvar hastalıklardır. Periodontal hastalık ve sağlık durumunda bir dizi oksidatif stres belirteci incelenmiştir. Bu çalışmanın amacı, peri-implant durumların, peri-implant sulkus sıvısı oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkisini olup olmadığını test etmektir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya toplam 44 katılımcı dahil edildi. Toplanan numuneler sağlıklı implantlar grubu için 14 örnek; peri-implant mukozitis için 15 örnek; ve peri-implantitis için 15 örnek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Klinik periodontal muayenede; plak indeksi (PI), modifiye kanama indeksi (mSBI), sondalamada kanama indeksi (BOP), sondalanabilir cep derinliği (PPD), gingival indeks (GI), modifiye plak indeksi (MPI) ölçüldü. Total oksidatif stres (TOS) ve total antioksidan kapasitenin (TAOC) biyokimyasal olarak analiz etmek ve oksidatif stres indeksi (OSI) ölçmek için peri-implant sulkus sıvısı (PISF) örnekleri toplandı.

**Bulgular:** PISF'deki TOS düzeyi, sağlıklı gruba karşılaştırıldığında peri-implantitis grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,041$ ). TAOC ve OSI parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Mevcut çalışma sonucunda, peri-implantitisin inflamatuvar karakteri nedeniyle PISF içerisindeki TOS seviyesini artırabileceği söylenebilir. Peri-implantistite oksidatif stres belirteçlerinin peri-implant inflamasyondaki potansiyel rolünü anlamak ve hangi immünolojik mekanizmanın oksidatif sistemi tetiklediğini açıklayabilmek için çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Oksidatif stres, Peri-implant hastalık, Peri-implant oluk sıvısı

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

**Dr. Meral UZUNKAYA**

Kahramanmaraş Sütçü İmam University, Faculty of Dentistry, Peridontology Department, Kahramanmaraş, Turkey

E-mail: uzunkaya\_meral@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 08.03.2021

Accepted / Kabul tarihi: 08.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.892938

## Introduction

Dental implant applications are often used to restore lost teeth due to decay, periodontal disease, or trauma. In many different clinical situations, it is also preferred because of its predictability (1). On the other hand, dental implants have long-term complications as well. Recently, inflammation in the peri-implant area and the resulting marginal bone loss have been identified as significant symptoms for peri-implant disease that we can accept as complication (2). At the 2017 workshop, peri-implant diseases were included in the periodontal disease classification and divided into four categories. These include peri-implant health (H), peri-implant mucositis (PM), peri-implantitis (PI) and peri-implant soft and hard tissue deficiencies (3).

Peri-implant diseases are characterized by bleeding on probing (BOP), erythema, and suppuration symptoms (4). The main clinical feature of PM is BOP. Erythema or suppuration may also be present. The increased peri-implant pocket depth can often be observed in PM's presence due to inflammation or decreased probing resistance (5). Peri-implantitis is a microbial dental plaque-related pathophysiological situation that occurs in the soft and hard tissues around the dental implants, defined by inflammation of the peri-implant hard and soft tissue and loss of alveolar bone around the dental implant. Peri-implantitis show clinical signs such as inflammation, BOP, suppuration, increased probing depth or recession of the mucosal margin, and mainly marginal alveolar bone loss (2).

Because of peri-implant diseases' inflammatory characteristics, they have parameters and indexes that can be monitored clinically and biochemically. Plaque index, gingival index, periodontal pocket depth, and BOP parameters are recorded clinically for peri-implant diseases. These indexes allow the evaluation of the disease practically in the clinic (6). Biochemically, the levels of various biomarkers, such as cytokines and growth factors from the peri-implant sulcus fluid (PISF) of the implants can be examined (7). Also, oxidative stress markers can be analyzed.

Cellular metabolism produces free radicals naturally. A free radical can be defined as an atom or molecule containing one or more unpaired electrons in valency shell outer orbit and is capable of independent existence. Sometimes, these free radicals leaking from the active sites of enzymes, by chance, interact with molecular oxygen and form free oxygen radicals (8). There are mechanisms known as "antioxidant defense systems" or simply "antioxidants" in the cell to prevent damage caused by reactive oxygen species. Oxidative stress is defined as more reactive oxygen species than eliminated through antioxidant defense systems (9). Oxidative stress happens when the instability between free oxygen radicals and the antioxidant protection system. Studies suggest that oxidative stress may be associated with atherosclerosis and diabetes, as well as with periodontal diseases (10). Oxidative stress is thought to have effects not only systemically but also locally, such as the oral cavity,

in the pathogenesis of salivary gland dysfunction, xerostomia, periodontitis, premalignant and malignant conditions. However, oxidative stress may play a role in the development of possible complications of systemic diseases that may affect the oral cavity and also periodontium as a part of oral cavity (11).

Oxidative stress markers were measured in gingival crevicular fluid (GCF) samples collected from periodontitis cases. Similarly, studies are showing that it can also be measured in PISF samples. In other words, it is possible to evaluate the TAOC, TOS, and OSI levels of the PISF of the implants. In line with this information, our hypothesis; peri-implantitis and oxidative stress might be associated so our research is targeting to evaluate oxidative stress impact on peri-implanter diseases.

## Materials and Methods

A total of 44 individuals, 20 males, and 24 females, aged between 22 and 75 years, were included in this cross-sectional research. A signed informed consent form was taken from all individuals. The study was approved by Gaziantep University Local Ethics Committee (approval date: 23.10.2019, decision number: 399)

### Inclusion and Exclusion Criteria

Patients have no systemic disease, have not used antibiotics or oral contraceptives and have not received any periodontal therapy in the last six months were included. Patients who were in pregnancy or lactation period, substance addicts, patients who did not have implants applied in another hospital in their mouth, or patients with implants functional for less than 24 months were not included in the study. For peri-implant mucositis group; samples were taken from areas with peri-implant inflammation without bone loss. For peri-implantitis group; samples were taken from the inflamed site with progressive bone loss after initial bone remodeling. Also patients with routine oral hygiene habits (those who state that they brush at least 2 times a day) were included.

### Clinical Examination

The study was consisted of Peri-implantitis (PI) group (n=15), peri-implant mucositis group (PM) (n=15) and health peri-implant condition group (H) (n=14). All clinical diagnoses were according to the 2017 EFP and AAP workshop (12). All clinical examinations were performed by a pre-calibrated clinician (M.U.) by using a plastic periodontal probe for the implant (Hu-Friedy, USA) and by using Williams periodontal probe for teeth (Hu-Friedy, USA). Gingival Index (tGI)(13), Plaque index (tPI)(14), periodontal pocket depth (tPPD), clinical attachment level (tCAL) were measured from six surfaces of all teeth, and the average value was calculated for each patient. Furthermore, Plaque index (sPI), periodontal pocket depth (sPPD), and modified sulcus bleeding index (sSBI)(15) were measured from four surfaces of dental implant. Marginal bone loss of dental im-

plants was measured by using Image J software from standardized periapical radiographs (National Institutes of Health [NIH], Bethesda, MD, USA).

**Collection of PISF samples**

Peri-implanter sulcus fluid (PISF) samples were taken one day after clinical examination, dental implant, and peri-implanter area were isolated with cotton pads, gently dried with air spray. Paper strips (Periopaper, Oraflow Inc., USA) were placed in the peri-implanter pocket until pressure was felt. After 30 seconds, the paper strips were placed in the pre-calibrated Periotron 8000 device to measure the PISF volume. Samples were stored at -80 degrees until biochemical analysis day. Oxidative stress marker analysis was made according to Erel et al.'s study (16) and instruction of biochemical kits. Total oxidative status (TOS) was expressed as  $\mu\text{molH}_2\text{O}_2$  Equiv./L, total antioxidant capacity (TAOC) was described as mmol Trolox Equiv./L. The oxidative stress index (OSI) was counted by the ratio of TOS to TAOC.

**Statistical Examination**

It was estimated that 12 patients for each group were required to determine the mean TOS difference of 1 unit (standard deviation 0.85) between the two groups and obtain 80% power. Shapiro Wilk test tested the normality of numerical data. Kruskal Wallis tests were used to compare non-normally distributed data in all groups. Relationships between categorical variables were tested with Chi-square test, and the relationships between numerical variables were tested with the Spearman rank correlation coefficient. Clinical and biochemical data were given as mean  $\pm$  standard deviation for descriptive statistics. SPSS v22.0 package program was used in the analyzes.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results**

**Demographic Results**

Comparison of demographic data of the individuals included in the study between groups is shown in Table 1. The average age  $\pm$  standard deviation value of the participants is  $52.77 \pm 13.73$ . Forty-four samples were collected from 20 male and 24 female patients between the ages of 22-75. There were no statistically significant in terms of age and gender ( $p < 0.05$ ).

**Table 1.** Comparison of demographic data between groups

		H (n=14)	PM (n=15)	PI (n=15)
Age		52,29 $\pm$ 15,89	53,07 $\pm$ 15,01	52,93 $\pm$ 10,92
Sex	Male	6	7	7
	Female	8	8	8

H: peri-implant health group, PM: peri-implant mucositis group, PI: peri-implantitis group

**Clinical and Biochemical Results**

The intergroup changes and comparisons of clinical and laboratory findings, including PISF volume oxidative stress markers (TAOC, TOS, OSI) levels and tGI, tPI, tPPD, tCAL, sPI, sPPD, sSBI, and MBL are given in Table 2.

**Table 2.** Clinical and biochemical parameters of all groups

	H	PM	PI
tPI	1,11 $\pm$ 0,43 <sup>a</sup>	1,23 $\pm$ 0,38 <sup>a</sup>	1,20 $\pm$ 0,32 <sup>a</sup>
tGI	1,17 $\pm$ 0,13 <sup>a</sup>	1,24 $\pm$ 0,12 <sup>a</sup>	1,33 $\pm$ 0,27 <sup>a</sup>
tPPD	1,84 $\pm$ 0,72 <sup>a</sup>	1,93 $\pm$ 0,64 <sup>a</sup>	2,40 $\pm$ 0,55 <sup>a</sup>
sPI	1,00 $\pm$ 0,55 <sup>a</sup>	1,26 $\pm$ 0,45 <sup>a</sup>	1,01 $\pm$ 0,34 <sup>a</sup>
sSBI	1,03 $\pm$ 0,13 <sup>a</sup>	1,23 $\pm$ 0,38 <sup>a</sup>	1,33 $\pm$ 0,42 <sup>a</sup>
sPPD	2,16 $\pm$ 0,67 <sup>a</sup>	2,21 $\pm$ 0,50 <sup>a</sup>	4,26 $\pm$ 1,62 <sup>b</sup>
PISF Volume ( $\mu\text{l}$ )	0,15 $\pm$ 0,17 <sup>a</sup>	0,44 $\pm$ 0,25 <sup>b</sup>	0,62 $\pm$ 0,35 <sup>b</sup>
TAOC	0,46 $\pm$ 0,26 <sup>a</sup>	0,39 $\pm$ 0,42 <sup>a</sup>	0,46 $\pm$ 0,27 <sup>a</sup>
TOS	1,38 $\pm$ 0,79 <sup>a</sup>	1,71 $\pm$ 2,44 <sup>ab</sup>	3,26 $\pm$ 2,03 <sup>b</sup>
OSI	4,38 $\pm$ 4,06 <sup>a</sup>	10,81 $\pm$ 12,87 <sup>a</sup>	14,29 $\pm$ 22,79 <sup>a</sup>
MBL	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	4,35 $\pm$ 1,33 <sup>b</sup>

H: Peri-implant health group, PM: Peri-implant mucositis group, PI: Peri-implantitis group tPI: Plaque index of mouth, tGI: Gingival index of mouth, tPPD: Periodontal pocket depth of mouth, sPI: Plaque index of sampled implant, sGI: Gingival index of sampled implant, sPPD: Probing pocket depth of sampled implant, MBL: Marjinal Bone Loss of sampled implant, TOS: total oxidant status, TAOC: total antioxidant capacity, OSI: oxidative stress index, TAOC Unit: mmol Trolox Equiv./L, TOS Unit:  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv./L. Descriptive statistic were given as mean  $\pm$  std. deviation. Different superscript letter in same column showed Statistically significance ( $p < 0,05$ ).

tPI, tGI, tPPD parameters showed no statistically significant difference between groups. sPI parameter was statistically significantly higher in the peri-implantitis group than the peri-implant healthy group ( $p=0,011$ ). The sSBI was statistically significantly higher in the peri-implanter mucositis and peri-implantitis groups than the peri-implant healthy group ( $p < 0,0001$ ). The sPPD parameter showed a statistically significant increase in the peri-implantitis group compared to the peri-implant healthy and peri-implanter mucositis group ( $p < 0,0001$ ).

Although the PISF volume was found to be statistically significantly higher in the PM and PI groups compared to the H group ( $p=0,012$ ;  $p < 0,0001$ ; respectively), there was no statistically significant difference between PM and PI groups ( $p=0,766$ ) in terms of PISF volume. The TOS parameter was statistically significantly higher in the PI group than the H group ( $p=0,041$ ). There was no statistically significant difference between the groups in terms of TAOC and OSI ( $p=0,368$ ,  $p=0,210$ , respectively). MBL parameter was significantly higher in the PI group than in PM and H groups ( $p < 0,0001$ ).

**Discussion**

The increase in the application of dental implants from the past to the present brings many problems. Peri-implant diseases, one of these problems, are turning into a growing problem (3). Thus, the present study was to consist of the H, PM, and PI groups defined as the recent classification. Also, according to the present study, It can be said that TOS in PISF can increase in patient with peri-implantitis similarly to periodontitis.

Plaque index, GI, and PPD were calculated and recorded to evaluate the patients' periodontal status. These indexes were preferred because they are widely used, and they allow comparison with other studies (6). Acipinar et al.

showed that PPD, CAL, mPI, GI, and mSBI numbers were significantly higher in PI group than in H and PM group. Similarly, these clinical parameters were significantly higher in PM group than in H group (15). Another study conducted by Uzunkaya et al. In individuals with gingivitis, periodontitis, PM, and PI, they showed no significant difference between PM and PI groups in terms of plaque index and GI values, but a significant difference in PPD values (17). Although Gündoğar et al. observed that the PPD, plaque index, and GI parameters were significantly higher in the PM and PI groups than the H group and showed no statistically significant difference between PM and PI groups (18). In another study conducted by Akman et al., there were no statistically significant differences among the Healthy/Inflamed Tooth/Implant groups in terms of plaque index, GI, PPD, and CAL values (19). In the present study, sPPD values were statistically significantly higher in the peri-implantitis group than the peri-implant healthy and peri-implant mucositis groups. There was no significant difference between groups in sPI and sGI values. While some of the data of our study are compatible with other studies, some of them not. The difference between these studies is thought to be due to the different inflammatory degrees in the periodontium. Although microbial dental plaque is accepted as the primary etiological factor in peri-implant disease, the host defense system's response to the dental plaque affects the disease's severity and pattern. Changing the immune response given to the etiological factor from person to person makes the course and treatment difficult. Assessing the immune response of host defense system elements to inflammation can help the physician control the current disease. Peri-implant diseases are site-specific; this feature of peri-implant diseases has frequently found itself in the literature (20). Since the peri-implant sulcus fluid (PISF) allows local evaluation of the region, the current study was planned precisely for the peri-implant disease and healthy sites. Peri-implant sulcus fluid (PISF) has similar properties to gingival crevicular fluid (GCF) and is among the diagnostic criteria used in the diagnosis and activity of the disease around the implant (21, 22). Thus, the PISF sampling method was preferred in the current study because it allows the immediate state of the peri-implant disease's host response to be measured with a non-invasive procedure. One study related to peri-implant tissue's oxidative status conducted by Jazi et al., showed no significant difference between the groups in terms of the TAOC parameter (23). On the other hand, Liskmann et al. showed that the TAOC parameter was significantly lower in peri-implantitis and peri-implant mucositis groups compared to healthy group (24). With respect to recent study, no statistically significant difference was found among the groups in the TAOC parameter. This result is compatible with the results of Jazi et al.'s studies, but it is inconsistent with Liskmann et al.'s results. This difference was thought to be due to the use of PISF in the present study and Jazi et al., but the use of saliva in the Liskmann et al.'s research.

Studies on TAOC, TOS and OSI parameters in peri-implanter diseases are not sufficient in the literature. Therefore, our study was compared with studies examining TAOC, TOS and OSI parameters in periodontal diseases. Toczewska et al. examined TAOC, TOS and OSI parameters in gingival crevicular fluid and saliva in patients with periodontitis. TOS and OSI were significantly higher in periodontitis group than in healthy group in the stimulated, unstimulated saliva and gingival crevicular fluid, while TAOC was lower periodontitis group than in healthy group (25). Baltacıoğlu et al. investigated serum and salivary TAOC, TOS and OSI values in chronic and aggressive periodontitis patients. They found that TOS and OSI values were significantly higher and TAOC values was lower in the periodontitis group than to healthy group (26). Zhang et al. found that saliva TAOC values were significantly lower in periodontitis patients compared to the healthy group, but they did not find a significant difference in TOS values (27). Wei et al. found that the TOS parameter before periodontal treatment was significantly higher in gingival crevicular fluid, saliva and serum in chronic periodontitis patients compared to the healthy group. After periodontal treatment, there was no significant difference between the groups in TOS parameters (28). In the study by Jazi et al. could not find any difference between inflamed peri-implant tissue and healthy peri-implant tissue between malondialdehyde and superoxide dismutase levels in PISF, which were observed as parameters of oxidative stress (23). In our study, the TOS parameter was found to be statistically significantly higher in peri-implantitis group compared to peri-implant healthy group. When we examined the TAOC and OSI parameters, no statistically significant difference was found between the groups. These results show that our study and studies conducted on individuals with periodontal disease are generally compatible in terms of TOS parameter but not in terms of TAOC parameter. This incompatibility; Although gingival crevicular fluid and PISF are similar in content, we think that it is due to the different level of response of the antioxidant defense system in case of inflammation.

### Conclusion

To our knowledge, this is the first study to examine oxidative stress markers in peri-implant disease and health. Further studies evaluating periodontal and peri-implant health and disease states will be more useful to shed light on the subject. Within the study's limitations, it can be said that the TOS level in PISF increased in peri-implantitis.

### Acknowledgements

This study was supported by self-funding. The study is a part of Research Assistant Emre Birbiri's specialization thesis in periodontology.

---

**Ethical Approval:** The study was approved by Gaziantep University Local Ethics Committee (approval date:23.10.2019, decision number:399)



**Author Contributions:**

Concept: H.G., M.U., E.B.

Literature Review: M.U., E.B.

Design : H.G., E.B.

Data acquisition: M.U., E.B.

Analysis and interpretation: H.G., E.B.

Writing manuscript: M.U., E.B.

Critical revision of manuscript: H.G., M.U.

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**References**

1. Belser UC, Mericske-Stern R, Bernard JP, Taylor TD. Prosthetic management of the partially dentate patient with fixed implant restorations. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11(S1):126–45.
2. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang H-L. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018;89:267–90.
3. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology.* 2018;45:1–8.
4. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol.* 2018;89:249–56.
5. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. *J Periodontol.* 2018;89:257–66.
6. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018;89:304–12.
7. Candel-Martí M-E, Flichy-Fernández A-J, Alegre-Domingo T, Ata-Ali J, Peñarocha-Diogo MA. Interleukins IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and periimplant disease. An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16:518–21.
8. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2015;30:11–26.
9. Vascotto CTC, Vascotto C, Tiribelli C. Oxidative Stress, Antioxidant Defenses, and the Liver. *Studies on Hepatic Disorders,* 2015;41–64.
10. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *J Periodontology* 2000. 2007;43:160–232.
11. Żukowski P, Maciejczyk M, Waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity. *Arch Oral Biol.* 2018;92:8–17.
12. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89:173–82.
13. Loe H, Silness J, Loe H, Silness J, Loe H, Silness J. Periodontal Disease in Pregnancy I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533–51.
14. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy 11. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta odontol scand.* 1963;22:121–35.
15. Acipinar S, Karsiyaka Hendek M, Olgun E, Kisa U. Evaluation of FGF-23 and 25(OH)D3 levels in peri-implant sulcus fluid in peri-implant health and diseases. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019;21:1106–12.
16. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37:277–85.
17. Uzunkaya M, Gundogar H. Evaluation of periostin levels in gingival crevicular fluid and peri-implant sulcus fluid in patients with periodontal and peri-implanter disease: A cross-sectional study. *Ann Med Res.* 2019;26(10):2093–97.
18. Gundogar H, Ozsoy B, Uzunkaya M, Senyurt SZ EK. Effect of peri-implant disease on adropin levels: A cross-sectional pilot study. *Eur J Ther.* 2020;26:61–5.
19. Akman AC, Askin SB, Guncu GN, Nohutcu RM. Evaluation of Gingival Crevicular Fluid and Peri-Implant Sulcus Fluid Levels of Periostin: A Preliminary Report. *J Periodontol.* 2018;89(2):195–202.
20. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *J Dent Res.* 2017;96:31–7.
21. Javed F, Al-Hezaimi K, Salameh Z, Almas K, Romanos GE. Proinflammatory cytokines in the crevicular fluid of patients with peri-implantitis. *Cytokine.* 2011;53:8–12.
22. Kakkamanos EG, Tsalikis L. A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. *Journal of the International Academy of Periodontology.* 2002;4:49–59.
23. Mousavi Jazi M, Sadeghi Pour Rodsari HR, Mirmiran F. Level of Oxidative Stress Markers in Peri-Implant Crevicular Fluid and Their Correlation with Clinical Parameters. *J Dent (Tehran).* 2015;12:340–6.
24. Liskmann S, Vihalemm T, Salum O, Zilmer K, Fischer K, Zilmer M. Characterization of the antioxidant profile of human saliva in peri-implant health and disease. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18:27–33.
25. Toczewska J, Maciejczyk M, Konopka T, Zalewska A. Total oxidant and antioxidant capacity of gingival crevicular fluid and saliva in patients with periodontitis: Review and clinical study. *Antioxidants.* 2020;9(5):450
26. Baltacıoğlu E, Yuva P, Aydın G, Alver A, Kahraman C, Karabulut E, et al. Lipid Peroxidation Levels and Total Oxidant/Antioxidant Status in Serum and Saliva From Patients With Chronic and Aggressive Periodontitis. *Oxidative Stress Index: A New Biomarker for Periodontal Disease?* *J Periodontol.* 2014;85:1432–41.
27. Zhang T, Andrukhov O, Haririan H, Müller-Kern M, Liu S, Liu Z, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status in saliva of periodontitis patients in relation to bacterial load. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;5:97
28. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010;55(1):70–8.

## Ghrelin Overektomi Yapılmış Sıçanlarda Gastrik İnflamasyonu Düzeltir

## Ghrelin Alleviates Gastric Inflammation in Ovariectomized Rats

Esra Bihter GÜRLER<sup>1</sup>, Özlem Tuğçe ÇİLİNGİR KAYA<sup>2</sup>, Dilek ÖZBEYLİ<sup>3</sup><sup>1</sup> İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, İstanbul, Türkiye<sup>2</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, İstanbul, Türkiye<sup>3</sup> Marmara Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Patoloji Laboratuvar Teknikleri Bölümü, İstanbul

## Öz.

**Amaç:** İlerleyen yaş ve mide hastalıkları arasında bir ilişki vardır. Bu çalışmanın amacı, ghrelinin overektomize sıçanlarda mide morfolojisi üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** Ketamin-klorpromazin anestezisi altında (100 mg / kg, 0,75 mg / kg), Sprague-Dawley sıçanlarına (n = 12) çift taraflı overektomi, kontrol grubuna taklit cerrahi (G1) uygulandı (n = 6). Ameliyattan dört hafta sonra, overektomili sıçanlarının yarısı (G3) 4 hafta boyunca intraperitoneal olarak ghrelin (1 mg / kg / hafta) ile tedavi edildi, kontrol grubuna (G2) serum fizyolojik uygunlandı. 8. hafta sonunda kardiyak ponksiyon ile ötenazi yapılarak östrojen düzeyi ölçüldü. Mide dokusunda ışık ve taramalı elektron mikroskopu ile histolojik inceleme yapılmıştır.

**Bulgular:** 2 ay sonunda G2 ve G3 gruplarında overektomi ile artan (p<0,001) vücut ağırlıkları, ghrelin (G3) ile değişmedi. Overektomi gruplarında (G2 ve G3) serum östradiol düzeyi değişmiş gonadal hormon durumu doğrulayacak şekilde azaldı (p<0,05). Overektomi yapılmış olan kontrol grubunda (G2) vasküler dilatasyon ve dejenerasyonla karakterize hasar izlenirken ghrelin grubunda (G3) taklit cerrahi grubuna (G1) benzer olarak düzenli morfolojide apikal mukus hücreleri ve gastrik pitler gözlemlendi.

**Sonuç:** Sonuç olarak menopoz sonrası erken dönemde hafif gastrik hasarın ghrelin tedavisi ile azaldığı ve bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ghrelin, İnflamasyon, Postmenopoz, Gastrik mukoza

## Abstract

**Background:** There is a link between aging and gastric diseases. The aim of this study was to evaluate the effects of ghrelin on gastric morphology in ovariectomized rats.

**Materials and Methods:** Under ketamine-chlorpromazine anesthesia (100 mg/kg, 0.75 mg/kg), Sprague-Dawley rats (n=12) underwent bilateral ovariectomy, while control group (G1) had sham-surgery (n=6). Four weeks after surgery, half of ovariectomized rats (G3) were treated intraperitoneally with ghrelin (1 mg/kg/week) for 4 weeks, while others (G2) were not treated. Rats were euthanized by cardiac puncture at the end of 8th weeks, and serum levels of estradiol were measured. Gastric tissue was analyzed with light and scanning electron microscopy.

**Results:** Increased body weights in ovariectomized (G2 and G3) rats (p<0.001) recorded at the end of 2 months was not changed with ghrelin. In ovariectomized groups (G2 and G3) serum estradiol levels were reduced (p<0.05) verifying altered gonadal hormone status. Apical mucus cells and gastric pits were observed in regular morphology in sham group while vascular dilatation and degeneration was observed in ovariectomized rats (G2 and G3), whereas in the ghrelin group (G3) it was generally observed similar to sham group (G1).

**Conclusion:** In conclusion, mild dyslipidemia and hepatic degeneration in early post-menopausal period appear to be attenuated by ghrelin treatment, and it is required further investigations.

**Key words:** Ghrelin, Inflammation, Postmenopause, Gastric mucosa

## Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Esra Bihter GÜRLER

İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Fizyoloji AD.  
Anadolu Cad. No. 40  
Kağıthane/İstanbul

e-mail: ebgurler@gmail.com

Geliş tarihi / Received:  
16.12.2020Kabul tarihi / Accepted:  
19.08.2021

DOI: 10.35440/hutfd.841915

## Giriş

Osteoporoz; başlıca östrojen eksikliğinin neden olduğu kemik kütle kaybı ile oluşan, ağrı ve hareket kabiliyetinde kısıtlılık yaratan, kemik yapım/yıkım oranının bozulduğu, kemiğin sık görülen metabolik bir hastalığıdır (1,2). Hastalığın menopoz sonrası görülen formunda ise östrojen eksikliği ana unsur olarak rol almaktadır.

Atrofik gastrit, mukozal hasar sonucu midede kalıcı bir hipoklorhidriye yol açan ve yaşla artan bir durumdur (3). Benzer olarak *Helicobacter pylori* proliferasyon yoğunluğu hem fundus hem de antrumda menopozdaki kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (4). *Helicobacter pylori* ile osteoporoz (5,6) ve atrofik gastrit ile osteoporoz (7,8) arasında pozitif ve negatif ilişkiler gösteren çalışmalar mevcuttur. Pepsinojen I serum düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında lineer bir ilişki olduğunu gösteren bir pernisisyöz anemi çalışması da literatürde görülmektedir (9).

Ghrelin 1999 yılında keşfedilmiş, 28 aminoasitli başlıca midenin korpus ve pilor bölgesinden salgılanan bir hormondur. Ghrelin pek çok fizyolojik fonksiyonunu ghrelin öncülü olan proghrelinin açılması ile olgunlaşmış açıl ghrelin formuyla yapar (10). Yapılan çalışmalar arasında endojen ghrelinin gastrik asit sekresyonunu ve gastrik motiliteyi arttırdığı rapor edilmiştir (11). Öte yandan çeşitli çalışmalarda gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıklarında ghrelinin anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkileri ile koruyucu ve tedavi edici olduğu gösterilmiştir. Mide kanserli olguların patolojik örnekleriyle yapılan bir immünohistokimyasal çalışmada mide dokusunda bu hormonun varlığı tespit edilememiştir (12). Bu çalışmada overektomili sıçanların mide dokusundaki değişikliklerin histolojik olarak incelenmesi ve ekzojen ghrelin tedavisinin etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

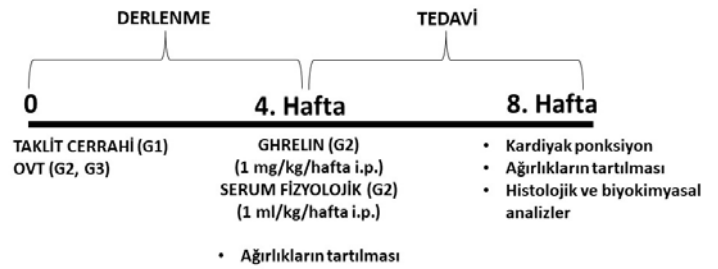
### Hayvanlar

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alındı (057.2016.mar). Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezinden temin edilen, 250-300 gr ağırlığındaki 18 adet dişi Sprague Dawley sıçan rastgele olarak (kapalı zarf usulü ile) seçilerek gruplandırıldı. Ortam sıcaklığı (20-22 °C) ve nemi (%65-70) korunan ortamda, kafeslerde rahat hareket edebilecekleri şekilde üçerli olarak yerleştirilen sıçanlara, 12 saat/12 saat gündüz/gece ışık uygulandı. Deney süresince yem ve su tüketimleri *ad libitum* olarak sağlandı.

### Deney Protokolü ve Cerrahi Yöntem

Taklit cerrahi yapılan grup (G1; n=6) dışındaki tüm gruplara (G2, G3; n=6/grup) overektomi (OVT) yapıldı. OVT uygulaması, anestezi altında (Ketamin 100 mg/kg ve klorpromazin 5 mg/kg; i.p.) paramedyan kesi ile ulaşılan over ligamentlerinin ligatürle bağlanması ardından overlerin eksizyonu ile gerçekleştirildi. Ardından karın duvarı kapatılarak, 1ml/kg serum fizyolojik s.c. olarak verildi. Taklit cerrahi grubundaki hayvanlarda ise yine paramedyan kesi

ile overlere ulaşıldı ve bir işlem yapılmadan doku suture edildi. OVT yapılan hayvanlar rastgele 2 gruba (G2 ve G3) ayrıldı. Dört haftalık derlenme süresinin ardından başlanan tedaviler, 8. haftanın sonuna kadar sürdürüldü. G2 ve G3 gruplarında bulunan overektomi yapılmış sıçanlara 4 hafta boyunca; serum fizyolojik (G1; 1 ml/kg) ve distile suda 1 mg/ml olarak çözülün ghrelin (Sigma, G8903, St Louis, MO; 1 mg/kg/hafta i.p.) deney hayvanlarına (G2) haftada bir doz olacak şekilde uygulandı. (13-15) (Şekil 1).



Şekil 1. Deney Protokolü

8. hafta sonunda sıçanlar anestezi altında (Ketamin 100 mg/kg ve klorpromazin 3-5 mg/kg; i.p.) kardiyak ponksiyon ile ötanazi edildi. Kan örnekleri alınarak 10000 rpm'de + 4 °C'de santrifüje edildi. Ayrılan serum örnekleri östrojen düzeylerinin değerlendirilmesi için biyokimyasal analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edildi.

### Biyokimyasal Analiz

Kan numuneleri toplandıktan sonra 10 dakika süreyle 10000 rpm'de santrifüje edilerek elde edilen serum örnekleri -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde östrojen (ng/kg) ticari ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kit (Sun Red, Şangay, Çin) kullanarak ve üretici tarafından verilen talimatlara uygun şekilde yapıldı.

### Histolojik analizler

#### Işık Mikroskopik Preparasyon

Işık mikroskopik incelemeler amacıyla, mide dokusundan alınan örnekler %10 nötral formalin solüsyonunda immer-siyon yöntemi ile tespit edildi. Yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edilen dokular, ksilen ile saydamlaştırıldı ve parafine gömülerek bloklandı (Leica TP1020 ve EG1150H+C). Yaklaşık 5 µm kalınlığında alınan kesitler (Leica RM2125RT), histopatolojik değerlendirmeler için hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanarak, kamera eklentisi (Olympus DP72, Tokyo, Japonya) bulunan ışık mikroskobunda (Olympus BX51, Tokyo, Japonya) incelendi ve fotoğraflandı.

#### Taramalı Elektron Mikroskopik Preparasyon

Taramalı elektron mikrosokopik incelemeler için mide dokularından alınan örnekler %4 glutaraldehit (0,1 M fosfat tamponlu ve pH 7,4) solüsyonu ile 4 saat fikse edildi ve %1 OsO<sub>4</sub> ile 1 saat post-fiksasyon yapıldı. Yükselen alkol serileri (%70, %90, %96, %100) ile dehidrate edilen dokular, amilasetat ile inkübe edildikten sonra kritik nokta kurutucusu ile (Bio-Rad E 3000) kurutuldu ve altın ile kaplandı.

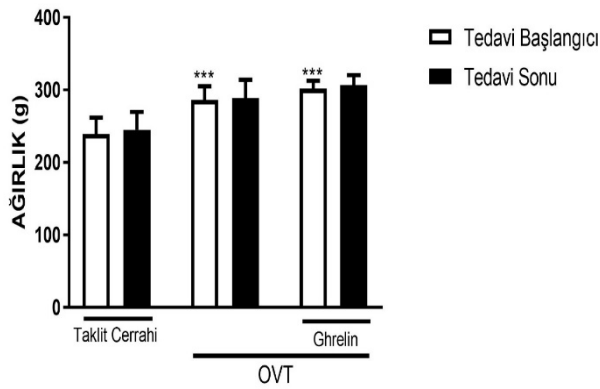
Örnekler taramalı elektron mikroskobu ile incelenerek (Jeol 5200 JSM, Tokyo, Japonya) fotoğraflandı.

### İstatistiksel Yöntem

Parametrik olmayan verilerin analizi Kruskal Wallis ve Student's t-testi takip eden post hoc Mann Whitney U analizi ile yapıldı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bulgular GraphPad Prism 6.0 ile değerlendirildi ve ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde ifade edildi.

### Bulgular

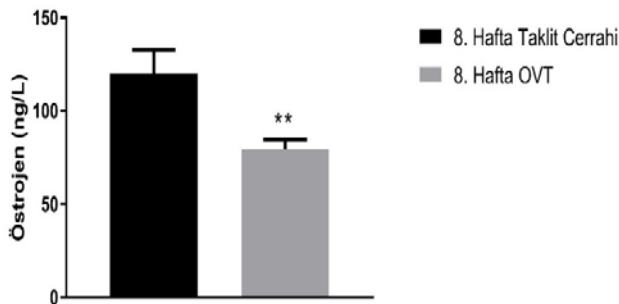
Overektomi sonrası tüm hayvanların (G2, G3) ağırlıklarında anlamlı bir artış görüldü ( $p < 0,001$ ). Ancak ghrelin uygulaması ile hayvanların (G3) ağırlıklarında anlamlı bir değişiklik olmadı (Şekil 2).



### Şekil 2. Hayvanların ağırlıkları

\* Ortalama $\pm$ standart hata, n= 6-12 sıçan/grup; \*\*\* $p < 0,001$  taklit cerrahi kontrol grubuna göre (G1; taklit cerrahi, G2; OVT+serum fizyolojik, G3; OVT +ghrelin)

8. haftanın sonunda G2 ve G3 gruplarında serum östrojen düzeyi taklit cerrahi grubuna göre anlamlı olarak düşmüştür ( $p < 0,01$ ; Şekil 3).

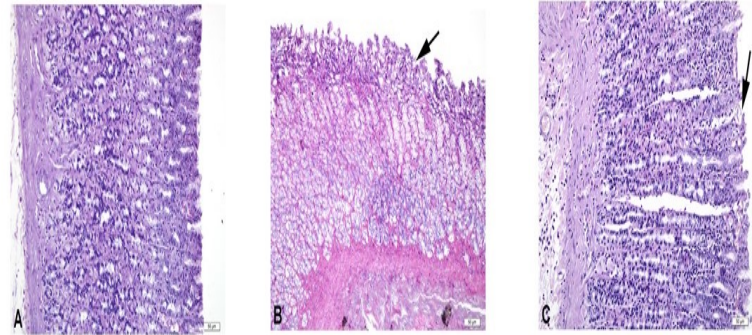


### Şekil 3. Overektomi sonrası 8. haftada serum östrojen düzeyi

\* Ortalama $\pm$ standart hata, n= 6-12 sıçan/grup; \*\* $p < 0,01$  taklit cerrahi kontrol grubuna göre

Taklit cerrahi (G1) kontrol grubunda, gastrik pitlerle birlikte yüzey epiteli ve glandular epitel düzenli morfolo-

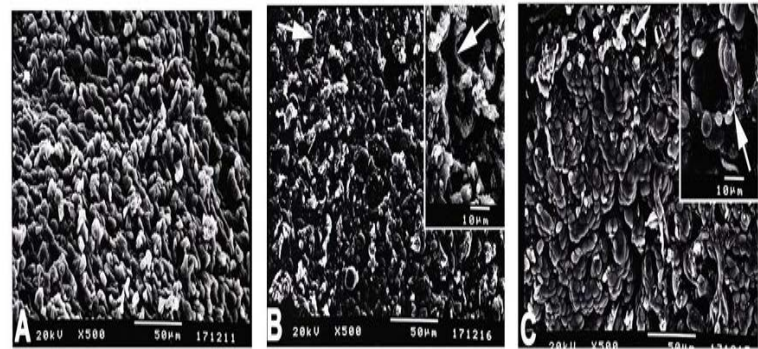
jide gözlemlendi (Şekil 4A). G2 grubunda, hafif vasküler dilatasyon ve bazı glandular hücrelerde hafif genişleme ve dejenerasyon gözlenirken, yüzey mukus hücreleri ve gastrik pitlerde hafif hasar gözlemlendi (Şekil 4B). G3 grubunda, oldukça düzgün yüzey epiteli ve hafif glandular hücre hasarı görüldü (Şekil 4C).



### Şekil 4. Deney gruplarına ait temsili resimler (Işık Mikroskobu)

Taklit cerrahi (G1) kontrol grubunda (A) düzenli morfolojide gastrik pitleri olan yüzey epiteli ve glandular epitel; G2 grubunda (B) yüzey mukus hücrelerinde (ok) ve glandular hücrelerde (okbaşı) hafif hasar, hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu (i); G3 grubunda (C), oldukça düzgün yüzey epiteli (ok) ve glandular epitelde hafif hasar (ok başı).

Mide luminal yüzeyindeki topografik değişiklikler taramalı elektron mikroskobu ile değerlendirildi. Taklit cerrahi (G1) grubunda düzenli morfolojide apikal mukus hücreleri ve gastrik pitler gözlemlendi (Şekil 5A). G2 grubunda hafif düzeyde apikal yüzey hücrelerinde deskuamasyon ve bazı alanlarda lamina proprianın açığa çıktığı gözlemlendi (Şekil 5B). G3 grubunda genel olarak düzenli morfolojide luminal mide mukoza yapısı, yer yer yüzey mukus hücrelerinde deskuamasyon gözlemlendi (Şekil 5C).



### Şekil 5. Deney gruplarına ait temsili resimler (SEM)

Deney gruplarının mide örneklerine ait temsili taramalı elektron mikrografları görülmektedir. G1 grubunda (A) düzenli morfolojide apikal mukus hücreleri ve gastrik pitler, G2 grubunda (B) hafif düzeyde apikal yüzey hücrelerinde deskuamasyon (ok) ve G3 grubunda (C) genel olarak düzenli morfolojide luminal mide mukoza yapısı yer yer yüzey mukus hücrelerinde deskuamasyon(ok) görülmektedir.

### Tartışma

Bulgularımıza göre overektomi yapılmış SF tedavili sıçanlarda (G2) östrojen seviyesi anlamlı olarak azalmıştır. Serum östradiol düzeyindeki bu düşüş değişmiş gonadal

hormon durumu doğrulamıştır. Çalışmanın bulguları, cerrahi menopoza gelişimini takiben vücut ağırlığında ortaya çıkan artışın ghrelinin tedavisi ile değişmediğini göstermiştir. Periferik yolla verilen ghrelinin gıda alımına etkisi üzerine zit çalışmalar mevcuttur. Pek çok yayında endojen olarak gıda alımında artışa neden olan ghrelinin, periferik yolla verildiğinde de gıda alımını arttırdığı gösterilmiştir (16-18). Öte yandan yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda santral olarak verilen ghrelinin gıda alımını etkilemediği gösterilmiştir (19). Literatürde menopoza sonrası dönemde periferik verilen ghrelinin vücut ağırlığına etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak obezite ve menopozda serum ghrelin düzeylerinde azalma olduğu rapor edilmiştir (20-22). Çalışmamızda ghrelin tedavisi, menopoza sonrasında zamanla doğru orantılı olarak artan serum ghrelin düzeyindeki düşüşü (22) durdurarak kilo artışını engellemiş olabilir.

Yaşla beraber artan kalsiyum malabsorpsiyonunun düşmüş östrojenle ilişkisi uzun zamandır bilinmekte ve osteoporoz gelişimi açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (23-26) Kemik mineral yoğunluğu ile atrofik gastriti ilişkilendiren birbirine zit çalışmalar da mevcuttur (7,8). Ancak bu çalışmalarda kohort gruplarındaki irksal farklılıklar dikkat çekicidir. Bulgularımızda, OVT yapılmış sıçanların (G2 ve G3 grupları) midelerinde kısmi olarak dejenerasyonlar görülmüştür. Bulgularımız, menopozun midede atrofiye neden olabileceğini düşündürmektedir.

Bir dizi rapor, ghrelinin *in vitro* ve *in vivo* olarak güçlü bir anti-inflamatuvar medyatör ve inflamatuvar hastalıkların ve yaralanmaların tedavisinde umut verici bir terapötik ajan olduğunu tarif etmiştir (27-31). Benzer olarak *Helicobacter pylori*'nin eşlik ettiği ve etmediği çeşitli atrofik gastrit olgularında serum ghrelin düzeyinde düşüş rapor edilmiştir (32-34). Çalışmamız overektomi ile ortaya çıkan mide hasarının düzeltilmesinde ghrelinin önemli bir rolü olabileceğini işaret etmektedir.

### Sonuç

Sonuç olarak, menopoza sonrasında gözlenen hafif mide inflamasyonunda, ghrelinin koruyucu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, ghrelinin farklı dozlarda ve farklı sürelerde denendiği deneysel çalışmalara ve klinik araştırmalara gereksinimi olduğunu düşündürmektedir.

**Etik onam:** Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alındı (06/06/2016 tarih ve 057.2016.mar protokol kodu).

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** E.B.G

**Literatür Tarama:** E.B.G, Ö.T.Ç.K

**Tasarım:** E.B.G, D.Ö

**Veri toplama:** D.Ö.

**Analiz ve yorum:** E.B.G, Ö.T.Ç.K

**Makale yazımı:** E.B.G, Ö.T.Ç.K, D.Ö.

**Eleştirel incelenmesi:** E.B.G

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

### Kaynaklar

- Marcucci G, Brandi ML. Rare causes of osteoporosis. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015;12(2):151-6.
- LaFleur J, Rillamas-Sun E, Colón-Emeric CS, Knippenberg KA, Ensrud KE, Gray SL, et al. Fracture Rates and Bone Density Among Postmenopausal Veteran and Non-Veteran Women From the Women's Health Initiative. The Gerontologist 2016 Feb;56 Suppl 1(Suppl 1):S78-90.
- Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of Helicobacter pylori gastritis. Results of a 32-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 1996; 31:546-50.
- Gazizova RR, Novikova AV, Vinogradova MA. Age-related features of inflammatory and immune responses of the gastric mucosa in women with chronic gastritis. Patol Fiziol Eksp Ter. 1995; 4:32-4.
- Fotouk-Kiai M, Hoseini SR, Meftah N, Ghadimi R, Bijani A, Norreddini H et al. Relationship between Helicobacter pylori infection (HP) and bone mineral density (BMD) in elderly people. Caspian J Intern Med. 2015; 6(2):62-6.
- Heidari B. Helicobacter pylori infection and osteoporosis in elderly patients. Caspian J Intern Med. 2015; 6(2):48-50.
- Kim HW, Kim YH, Han K, Nam GE, Kim GS, Han BD, et al. Atrophic gastritis: a related factor for osteoporosis in elderly women. PLoS One. 2014; 9(7):e101852.
- Takekoshi AM, Rodrigues CB, Carvalho AV, Barbosa AJA. Chronic gastritis and bone mineral density in women. Dig Dis Sci 2009;54(4):819-24.
- Eastell R, Vieira NE, Yergely AL, Wahner HW, Silverstein MN, Kumar R, et al. Pernicious anaemia as a risk factor for osteoporosis. Clin Sci (Lond) 1992;82(6):681-5.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature. 1999 Dec 9;402(6762):656-60.
- Dass NB, Munonyara M, Bassil AK, Hervieu GJ, Osbourne S, Corcoran S, et al. Growth hormone secretagogue receptors in rat and human gastrointestinal tract and the effects of ghrelin. Neuroscience. 2003;120(2):443-53
- Aydin S, Ozercan IH, Dagli F, Aydin S, Dogru O, Celebi S, et al. Ghrelin immunohistochemistry of gastric adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma of salivary gland. Biotech Histochem. 2005;80(3-4):163-8.
- DeBoer M. The Use of Ghrelin and Ghrelin Receptor Agonists as a Treatment for Animal Models of Disease: Efficacy and Mechanism. Current Pharmaceutical Design. 2012;18(31), 4779-99.
- Granada M, Priego T, Martin AI, Villanua MA, Lopez-Caldoran A. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 288: E486-E492.
- Yukawa M, Weigle DS, Davis CD, Marck BT, Wolden-Hanson T. Peripheral ghrelin treatment stabilizes body weights of senescent male Brown Norway rats at baseline and after surgery. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008 May;294(5):R1453-60
- Lippl F, Erdmann J, Steiger A, Lichter N, Czogalla-Peter C, Bidlingmaier M, et al. Low-dose ghrelin infusion--evidence against

a hormonal role in food intake. *Regul Pept.* 2012; 174(1-3):26-31.

17. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409(6817):194-8.

18. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000; 407:908-13.

19. Briggs DI, Enriori PJ, Lemus MB, Cowley MA, Andrews ZB. Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate npy/agrp neurons. *Endocrinology* 2010; 151: 4745-55.

20. Álvarez-Castro P, Pena L, Cordido F. Ghrelin in obesity, physiological and pharmacological considerations. *Mini Rev Med Chem.* 2013;13(4):541-52.

21. Rosická M, Krsek M, Matoulek M, Jarkovská Z, Marek J, Justová V, et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiol Res.* 2003;52(1):61-6.

22. Karim R, Stanczyk FZ, Brinton RD, Rettberg J, Hodis HN, Mack WJ. Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;100(2):508-15.

23. Gallagher J, Riggs BL, Deluca HF. Effect of Estrogen on Calcium Absorption and Serum Vitamin D Metabolites in Postmenopausal Osteoporosis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1980; 51(6):1359-64.

24. Nordin BEC, Need AG, Morris HA, O'Loughlin PD, Horowitz M. Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women *Am J Clin Nutr* 2004; 80(4): 998-1002.

25. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR and Moy A J. Calcium absorption in women: Relationships to Calcium intake, Estrogen status, and age. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 469-75.

26. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol* 2009; 45(2):133-8.

27. Zhao D, Zhan Y, Zeng H, Moyer MP, Mantzoros CS, Pothoulakis C. Ghrelin stimulates interleukin-8 gene expression through protein kinase C-mediated NF-kappaB pathway in human colonic epithelial cells. *J Cell Biochem.* 2006 Apr 15;97(6):1317-27.

28. Maduzia D, Matuszyk A, Ceranowicz D, Warzecha Z, Ceranowicz P, Fyderek K, et al. The influence of pretreatment with ghrelin on the development of acetic-acid-induced colitis in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(6):875-85.

29. De Smet B, Thijs T, Moechars D, Colsoul B, Polders L, Ver Donck L, et al. Endogenous and exogenous ghrelin enhance the colonic and gastric manifestations of dextran sodium sulphate-induced colitis in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21(1):59-70.

30. Şen LS, Karakoyun B, Yeğen C, Akkiprik M, Yüksel M, Ercan F, et al. Treatment with either obestatin or ghrelin attenuates mesenteric ischemia-reperfusion-induced oxidative injury of the ileum and the remote organ lung. *Peptides.* 2015; 71:8-19.

31. Cieszkowski J, Warzecha Z, Ceranowicz P. Therapeutic effect of exogenous ghrelin in the healing of gingival ulcers is mediated by the release of endogenous growth hormone and insulin-like growth factor-1. *J Physiol Pharmacol.* 2017;68(4):609-17.

32. Kalkan Ç, Soykan I. The Relations Among Serum Ghrelin, Motilin and Gastric Emptying and Autonomic Function in Autoimmune Gastritis. *Am J Med Sci.* 2018;355(5):428-33.

33. Sirchak ES, Patskun SV. Interrelation between ghrelin and gastrin in patients with combination of chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus. *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 1):311-14.

34. Ichikawa H, Sugimoto M, Sakao Y, Sahara S, Ohashi N, Kato A, et al. Relationship between ghrelin, Helicobacter pylori and gastric mucosal atrophy in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(47):10440-49.

# Koronavirüs Hastalığı 2019 (Covid-19) Pandemisi ile Karşı Karşıya Kalan Sağlık Çalışanları Arasında Tükenmişlik Sendromu

## Burn-Out Syndrome Among Healthcare Professionals Facing The Novel Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Pandemic

Şeyhmus TUNÇ<sup>1</sup> , Mehmet Rifat GÖKLÜ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Departmanı, Diyarbakır, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmada üçüncü basamak pandemi hastanesinin kadın hastalıkları ve doğum ünitesinde görevli doktor, hemşire, ebe ve anestezi teknisyenlerinde tükenmişlik sendromu ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Sosyo-demografik bilgileri ve iş yeri ile ilgili özellikleri içeren anket formu ile Maslach Tükenmişlik Ölçeğini 1-15 Eylül 2021 tarihleri arasında dolduran 316 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Genç çalışanlarda duyarsızlaşma skoru ( $p=0,001$ ), kadınlarda duygusal tükenmişlik ve kişisel başarı skorları anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,043$  ve  $p=0,003$ ). Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarında diğer branşlara göre anlamlı olarak daha yüksek duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skorları bulunmuştur ( $p=0,021$  ve  $p=0,038$ ). Çalışılan birimler incelendiğinde, yoğun bakımda çalışanlarda en yüksek, poliklinikte çalışanlarda en düşük duyarsızlaşma tespit edilmiştir ( $p=0,039$ ). Toplam hizmet süresindeki artış ile duyarsızlık skorundaki azalış ve kişisel başarı skorundaki yükseliş korele bulunmuştur ( $p=0,003$  ve  $p=0,004$ ). Meslekten beklentilerinin karşılanmadığını ya da kısmen karşılandığını belirtenlerde duygusal tükenmişlik skoru anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0,032$ ). Ekstra saat çalışanlarda duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,004$  ve  $p=0,012$ ). Fiziki koşulların yetersiz olduğunu bildiren çalışanlarda duygusal tükenmişlik skorunda anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p<0,001$ ). COVID-19'lu hastalara doğrudan hizmet sunan grupta duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skorunda anlamlı yükseklik, kişisel başarı skorunda anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p=0,014$ ,  $p=0,003$  ve  $p=0,014$ ).

**Sonuç:** COVID-19 pandemisi çalışanlarda tükenmişlik sendromu riskinde artışa neden olmaktadır. Ağır çalışma koşulları ve çalışma ortamındaki fiziki yetersizlikler tükenmişlik sendromu riskini artıran diğer nedenlerdendir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19 Pandemisi, Tükenmişlik Sendromu, Kadın Hastalıkları ve Doğum

### Abstract

**Background:** This study aimed to determine the risk factors associated with burnout syndrome in doctors, nurses, midwives, and anesthesia technicians working in the gynecology and obstetrics unit of the tertiary pandemic hospital.

**Materials and Methods:** A total of 316 participants who filled out the Maslach Burnout Scale with a questionnaire including socio-demographic information and workplace-related characteristics between 1-15 September 2021 were included in the study.

**Results:** Depersonalization scores were significantly higher in young employees ( $p=0.001$ ), and emotional exhaustion and personal accomplishment scores were significantly higher in female employees ( $p=0.043$  and  $p=0.003$ , respectively). Significantly higher emotional exhaustion and depersonalization scores were found in obstetricians compared to the clinicians from the other departments ( $p=0.021$  and  $p=0.038$ , respectively). When the departments were analyzed, the highest depersonalization score was detected in those working in the intensive care unit, and the lowest in those working in the outpatient department ( $p=0.039$ ). The increase in the duration of working life and the decrease in the depersonalization score and an increase in the personal accomplishment score were found to be significantly correlated ( $p=0.003$  and  $p=0.004$ , respectively). The emotional exhaustion score was found to be significantly higher in those who stated that their expectations from the profession were not met or partially met ( $p=0.032$ ). Emotional exhaustion and depersonalization scores were found to be significantly higher in those who worked additional shifts ( $p=0.004$  and  $p=0.012$ , respectively). A significantly higher emotional exhaustion score was found in the medical staff who reported inadequacies in the physical work environment ( $p<0.001$ ). Significantly higher levels of emotional exhaustion and depersonalization scores, and a significantly lower personal accomplishment score were found in healthcare workers who provided medical care to COVID-19 patients ( $p=0.014$ ,  $p=0.003$ , and  $p=0.014$ , respectively).

**Conclusions:** The COVID-19 pandemic causes an increased risk of burnout syndrome in employees. Heavy working conditions and inadequacies in the physical work environment are other reasons that increase the risk of burnout syndrome.

**Keywords:** COVID-19 pandemic, Burn-out Syndrome, Gynecology and Obstetrics

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Şeyhmus TUNÇ**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Departmanı, Diyarbakır, Türkiye.

E-mail: drseyhmustunc@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.10.2021

Kabul tarihi / Accepted: 04.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1012004

## Giriş

Tükenmişlik “gücünü yitirmiş olma, çaba gösterememe durumu” olarak tanımlanmaktadır. Tükenmişlik kavramı ilk defa 1974 yılında Herbert J Freudenberg’in yazısıyla literatüre girmiştir. Freudenberg tükenmişliği “güç, enerji ya da kaynaklara aşırı talep duyulması nedeniyle oluşan başarısızlık, yıpranma ve bitkinlik durumu” olarak tarif etmiştir (1). Tükenmişlik sendromu fiziksel ve davranışsal bulgularıyla bir meslek hastalığı olarak kabul edilmiştir (2). Maslach, tükenmişliği, işyerinde stres oluşturan unsurlara tepki olarak uzun dönemde ortaya çıkan psikolojik bir sendrom olarak tanımlamış ve günümüzde kabul gören bu tanımları üç ana başlıkta gruplandırmıştır. Bu başlıklar duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı olarak adlandırılmıştır (3). Duygusal tükenme tükenmişliğin ilk ve en önemli bulgusudur (4). Bireyde bitkinlik, mental ve emosyonel yönden yıpranmışlık belirtileri vardır (3). Taleplere cevap verememe durumu söz konusudur (4). Bu durum insan ile birebir ilişkide bulunan mesleklerde daha fazla görülmektedir (5).

Duyarsızlaşma hizmet verilen gruba karşı aldırma, duygudan yoksun davranış ve tutumda bulunma durumudur (3). Çalışanlar hem hizmet ettikleri insanlara hem de çalıştıkları kuruma kayıtsızdır. Umursamaz tavırlar sergileyebilirler ve bu durumdan rahatsızlık duymazlar (6). Kişisel başarısızlık hissi, bireyin kendisini olumsuz değerlendirme eğiliminde olması olarak tanımlanabilir (3). Birey yaşadığı tükenmişlik nedeniyle bozulan davranışları ile toplumun ya da çalıştığı kurumun beklentileri arasında tutarsızlık olduğunu fark eder ve yetersizlik hissine kapılabilir (4). Olumsuz fikirler, başarısızlık ve suçluluk duygusu depresyona neden olabilir (7).

Maslach’a göre duygusal tükenmişlik duyarsızlaşmayı, duyarsızlaşma da kişisel başarıda düşüş hissini doğurur (3). Buna göre, tükenmişlik stres kaynağına verilen ilk tepki olan duygusal tükenmeyle başlar. Birey, savunma mekanizması olarak duyarsızlaşmaya ve insan ilişkilerinde daha mesafeli olmaya başlar. Durum ilerledikçe beklentilere cevap veremediğini, yetersiz ve başarısız olduğunu düşünür (3).

Son 10 yılda tükenmişlik sendromu ile ilgili yapılan çalışmalarda ciddi artış görülmektedir (8). Tükenmişlik sendromu insidansı Avrupa Birliği üyesi ülkelerde %10 (%4,3-20,6 Finlandiya-Slovenya) iken, Avrupa Birliğine üye olmayan ülkelere %17 (%13-25 Arnavutluk-Türkiye) raporlanmıştır (11).

Sağlık profesyonellerinin yaşadığı mesleki stres hem çalışanların sağlığını bozarak hem de sunulan sağlık hizmetini verimsiz kılarak dünya ekonomisi için ciddi bir problem haline gelmiştir (10). 2017’de ABD’de tükenmişlik sendromu doktor grubunun en az %50’sinde tespit edilmiş ve sağlık çalışanları arasında endişe verici seviyelere ulaştığı görülmüştür (10). Özellikle cerrahi kliniklerde çalışanlar daha yüksek duygusal tükenmişlik riskine sahiptirler (8). Sağlık çalışanları arasında tükenmişlik sendromu görülme sıklığında her yıl %4 oranında artış saptanmıştır (11). Sağlık çalışanları arasında çok yüksek oranlarda görülen tükenmişlik sendromunun çalışanların sağlık durumunu bozduğu, verilen sağlık hizmetinin kalitesini düşürdüğü ve sağlık sistemine ciddi ekonomik yük bindirdiği aşikardır.

Pandemi, sağlık sisteminde imkanların ve insan gücünün verimli kullanılması gerektiğini bizlere bir kere daha göstermiştir. Bu bağlamda pandemi nedeniyle daha da artan iş yükünün sağlık çalışanları üzerindeki olumsuz psikolojik etkilerine dikkat çekerek, çözüm yollarına katkıda bulunmayı hedefliyoruz.

Çalışmamızda üçüncü basamak bir pandemi hastanesi olan Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk Kliniklerinde görevli doktor, ebe, hemşire ve anestezi teknisyenlerinden oluşan katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve çalışma koşulları ile tükenmişlik durumları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## Materyal ve Metod

Çalışmamız bir pandemi hastanesi olan Diyarbakır Gazi Yaşargil EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Çocuk Hastalıkları ünitelerinde yapılmış bir anket çalışmasıdır. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onayı alındı (08/10/2021 tarih ve 893 sayılı yazı). Çalışmanın dizayn ve uygulanışında Helsinki sözleşmesi maddelerine bağlı kalındı.

Çalışmamız 1-30 Eylül 2021 tarihleri arasında gönüllülük esasına dayalı yürütüldü. Doktor, hemşire, ebe ve anestezi teknikerlerinden oluşan 316 katılımcıya anket yöntemiyle ulaşıldı. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve çalışma koşulları ile tükenmişlik düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Yazılı onamları alınan katılımcılardan, kapalı uçlu sorularla çalışma koşullarını ve sosyo-demografik bilgilerini sorgulayan bir anket ile tükenmişlik ölçeği anketini doldurmaları istendi. Katılımcıların isim bilgileri istenmedi. Tükenmişlik ölçeği olarak C. Ergin tarafından 1992 yılında geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılarak Türkiye koşullarına valide edilmiş Maslach Tükenmişlik Envanteri (MTE) kullanıldı (12).

MTE toplam 22 adet 5’li likert tip (kapalı uçlu psikometrik anket soruları) sorudan oluşmaktadır. Soruların dokuz tanesi (1, 2, 3, 6, 8, 13, 14, 16 ve 20. sorular) duygusal tükenmişlik boyutunu, sekiz tanesi (4, 7, 9, 12, 17, 18, 19 ve 21. sorular) kişisel başarı boyutunu ve geriye kalan beş tanesi de duyarsızlaşma boyutunu skorlamaktadır. Anket sonuçlarında yüksek duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skoru ile düşük kişisel başarı skoru yüksek düzeyde tükenmişliği işaret etmektedir (1). Duygusal tükenmişlik skoru için 20 ve altındaki skorlar düşük, 21-27 orta, 28 ve üstündeki skorlar yüksek; duyarsızlaşma skoru için 8 ve altındaki skorlar düşük, 9-12 orta, 13 ve üstündeki skorlar yüksek; kişisel başarı skoru için: 23 ve altındaki skorlar düşük, 24-27 arası orta, 28 ve üstü skorlar yüksek olarak değerlendirilmiştir (13). Birebir hasta ile iletişimi olan, sağlık hizmetine doğrudan katkı sunan doktor, ebe, hemşire ve anestezi teknisyenleri dışındaki gruplar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Çalışmamız üçüncü basamak ve refere bir merkezde yapılmıştır. Cerrahi branşların ve özellikle de kadın hastalıkları ve doğum branşının yüksek tükenmişlik riski ile birlikteliği göz önüne alınmış ve tüm paydaşlara yüksek katılım oranıyla ulaşılmıştır.



### İstatistiksel Analiz

Anketler çalışmacılar tarafından manuel olarak skorlandı ve elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 26.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanılmıştır. Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk gibi normallik testlerinin yanında ilgili dağılım grafiklerinin de incelenmesi sonucunda değişkenlerin gruplar bazında, normal dağılım varsayımlarını sağlayıp sağlamadıkları araştırılmış bunun gereği olarak da parametrik ya da parametrik olmayan test yöntemleri seçilmiştir. Bağımsız iki grubun sürekli nicel değişkenlerce kıyaslanmasında Student's t test ya da Mann Whitney U test kullanılırken, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farklar; Tek Yönlü Varyans Analizi ve/veya Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirilmiş, farklılığın anlamlı bulunması durumunda posthoc çoklu karşılaştırma testleri farklılığı yaratan gruplar tespit edilmiş ve ilgili tablolarda harf indisleri kullanılarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplardaki dağılımlarının test edilmesinde Ki-kare ya da Fisher'in exact testi kullanılmış, çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar Ortalama±Standart sapma ve Ortanca – Değişim Genişliği kullanılarak özetlenmiştir. Tanımlayıcı tipte bir araştırma olan çalışmada kategorik değişkenlere ilişkin frekanslar ve yüzdeler verilmiş, grafikler yardımıyla görsel olarak da özetlenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p<0,05$  alınmıştır.

### Bulgular

Çalışmaya 316 sağlık çalışanı katılmıştır. Katılımcıların yaklaşık %70'i 29 yaş ve üzerindedir. Üçte ikisini kadın ve evli çalışanlardan oluşmuştur. Katılımın yaklaşık %65'ini ebe-hemşire grubu oluşturmuştur. Doktor grubunun ise %37'sini çocuk, %31'ini kadın doğum ve %16'sını anestezi uzmanları oluşturmuştur. Katılımcılar arasında sigara tüketimi %68 iken alkol tüketimi nadir görülmüştür (Tablo 1).

Katılımcıların yaklaşık %63'ünün mesleki deneyimi 10 yılın üzerindedir. Mesleği isteyerek seçtiğini belirtenlerin oranı yaklaşık %67 iken çok küçük kısmı mesleki beklentisinin karşılandığını ve mesleklerinin toplumdan hak ettiği değeri gördüğünü belirtmiştir (sırasıyla %0,32-3,81). Mesleğini ön planda ekonomik nedenle sürdürenlerin oranı yaklaşık %66, severek yapanların oranı yaklaşık %26 bulunmuştur. Her iki katılımcıdan biri çalışırken hastalardan sık ya da çok sık olumsuz davranış gördüğünü ifade etmiştir. Katılımcıların %83'ü gece ya da ek mesai yaparken %97'si çalıştığı ortamın fiziki koşullarını yetersiz bulmuştur. Katılımcıların %60'ı COVID-19 hastalara sağlık hizmet sunduğunu bildirmiştir (Tablo 2).

Gençlerde, 29 yaş ve üzeri gruba göre duyarsızlaşma skoru anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). Kişisel başarı skorunda 39 yaş üzeri grup ile 29 yaş altı grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0,015$ ). Kadın çalışanlarda duygusal tükenmişlik ve kişisel başarı skorları anlamlı yüksek saptanırken ( $p=0,043$  ve  $p=0,003$ ) medeni hal ile skorlar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hastanede çalışma süresi 1-5 yıl ara-

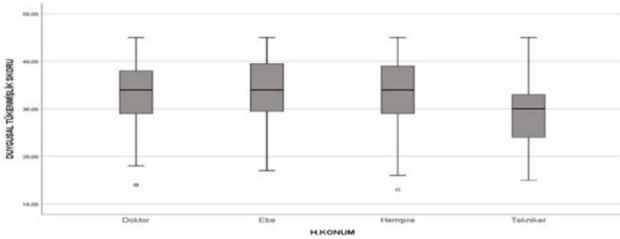
sında olanlarda, çalışma süresi >10 yıl olanlardan anlamlı şekilde yüksek duygusal tükenmişlik skoru saptanırken çalışma süresi >10 yıl olanlarda duyarsızlaşma skoru anlamlı düşük saptanmıştır ( $p=0,047$  ve  $p=0,025$ ). Toplam hizmet süresindeki artış ile duyarsızlık skorunda azalış ve kişisel başarı skorunda yükseliş anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$  ve  $p=0,004$ ). Meslekten beklentilerinin karşılanmadığını ya da kısmen karşılandığını belirtenlerde duygusal tükenmişlik skoru anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,032$ ). Mesleğini severek yapan grupta duygusal tükenmişlik skoru anlamlı düşük bulunmuştur ( $p=<0,001$ ). Olumsuz hasta davranışına maruziyet hem duygusal tükenmişlik hem de duyarsızlaşma skorlarında anlamlı yükseklikle beraber saptanmıştır ( $p=<0,001$ ). Ek/gece mesaisi şeklinde çalışanlarda duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skorları anlamlı yüksek bulunmuş ( $p=0,004$  ve  $p=0,012$ ), fiziki koşulların yetersiz olduğunu bildiren grupta da duygusal tükenmişlik skorunda anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

**Tablo 1.** Sosyodemografik özellikler

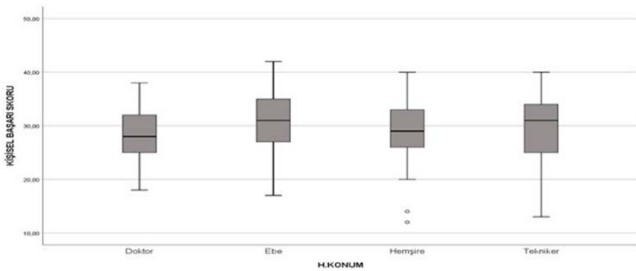
		n	%
Yaş, yıl	<29	57	18,04
	29-39	139	43,99
	>39	120	37,97
Cinsiyet	Erkek	87	27,53
	Kadın	229	72,47
Medeni hal	Evli	245	77,53
	Bekar	71	22,47
Görev	Doktor	87	27,53
	Ebe	95	30,06
	Hemşire	109	34,49
	Tekniker	25	7,91
Doktor branşı	Kadın Hast.-Doğum	27	31,40
	Anestezi	14	16,28
	Çocuk	32	37,21
	Çocuk Cerrahi	3	3,49
	Radyoloji	3	3,49
	Dahiliye	1	1,16
	Göz	1	1,16
	Biyokimya	3	3,49
Mikrobiyoloji	2	2,33	
Gelir, TL	4000-10000	232	73,42
	>10.000	84	26,58
Kronik hastalık	Var	67	21,20
	Yok	249	78,80
Sigara	Evet	99	31,33
	Hayır	217	68,67
Alkol	Evet	5	1,58
	Hayır	311	98,42

Pandemi hastanesinde COVID-19 hastalara doğrudan hizmet sunan grupta duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skorunda anlamlı yükseklik, kişisel başarı skorunda anlamlı düşüklük saptanmıştır ( $p=0,014$ ,  $p=0,003$  ve  $p=0,014$ ) (Tablo 3). Duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı skorları bakımından unvan grupları arasında karşılaştırma normallik testleri sonucuna göre non-parametrik bir test yöntemi olan Kruskal Wallis ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında farklılığın anlamlı bulunduğu duygusal tükenmişlik ve kişisel ba-

şarı skorları için Dunn post hoc çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre farklılığı yaratan gruplar tespit edilmiştir. Duygusal tükenmişlik skoru doktor, ebe ve hemşire gruplarında benzer hesaplanmış ve tekniker grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir ( $p=0,008$ , Şekil 1). Duyarsızlaşma skoru açısından her dört grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Doktor grubunun kişisel başarı skoru ebe grubuna göre anlamlı düşük tespit edilirken ( $p=0,002$ ) hemşire ve tekniker grubuyla anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4, Şekil 2). Her üç ana branş için yüksek duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skoru saptanmıştır. Kadın doğum uzmanları daha yüksek duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skoru ile diğer branşlardan anlamlı ayrılmıştır ( $p=0,021$  ve  $p=0,038$ ). Tüm branşlarda yüksek kişisel başarı skoru saptanmış olup gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 5). Çalışılan birimler incelendiğinde, duygusal tükenmişlik ve kişisel başarı skorları bakımından gruplar arasında fark gözlenmezken, duyarsızlaşma skorunda gruplar arasında farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p=0,039$ ). Farklılığı yaratan gruplar incelendiğinde yoğun bakımda çalışanlar ile poliklinikte çalışanlar duyarsızlaşma skoru bakımından en yüksek ve en düşük skorları almışlardır (Tablo 6, Şekil 3).



Şekil 1. Katılımcıların duygusal tükenmişlik skorlarının mesleklere göre dağılımı



Şekil 2. Katılımcıların kişisel başarı skorlarının mesleklere göre dağılımı

Tablo 2. İş ve iş yeri ile ilgili özellikler

		n	%
Çalışılan birim	Acil Servis	20	8.70
	Yataklı servis	68	29.57
	Yoğun bakım	29	12.61
	Ameliyathane	34	14.78
	Doğumhane	56	24.35
	Poliklinik	17	7.39
	Diğer	6	2.61
Hastanede çalışma süresi	1-5 Yıl	126	39.87
	5-10 Yıl	101	31.96
	>10 yıl	89	28.16
Toplam çalışma süresi	1-6 yıl	67	21.27
	7-10 yıl	48	15.24
	11-17 yıl	97	30.79
	>18 yıl	103	32.38
Mesleğinizi isteyerek mi seçtiniz?	Evet	210	67.10
	Hayır	103	32.90
Mesleğiniz beklentilerinizi karşıladı mı?	Evet	12	3.81
	Kısmen	125	39.68
Mesleğiniz hakettiği değeri görüyor mu?	Evet	1	0.32
	Kısmen	30	9.49
	Hayır	285	90.19
Mesleğinizi yapmaya motive eden şey?	Mesleği sevme	83	26.27
	Ekonomik nedenler	208	65.82
	Toplumsal nedenler	12	3.80
	Diğer	13	4.11
Olumsuz hasta davranışı ile karşılaşma sıklığı	Nadir	38	12.03
	Ara sıra	115	36.39
	Sık	97	30.70
	Çok sık	66	20.89
Günlük hasta sayısı, n	1-9	73	23.10
	10-19	49	15.51
	20-29	44	13.92
	30-39	49	15.51
	>40	101	31.96
Gece/ek mesai yapıyor musunuz?	Evet	265	83.86
	Hayır	51	16.14
Fiziki koşullar yeterli mi	Evet	9	2.85
	Kısmen	107	33.86
	Hayır	200	63.29
COVID-19 (+) hasta bakımında görevli misiniz?	Evet	185	58.54
	Hayır	131	41.46

**Tablo 3.** Sosyodemografik veriler, iş ve iş yeri ile ilgili değişkenlere göre skorlar

		Duygusal tükenmişlik skoru			Duyarsızlaşma skoru			Kişisel başarı skoru		
		Ort.±std.	Medyan-Aralık	p	Ort.±std.	Medyan-Aralık	p	Ort.±std.	Medyan-Aralık	p
Yaş, yıl	<29	33,81±7,34	34-26	0,412	13,35±4,12 <sup>a</sup>	14-18	0,001*	27,98±6,02 <sup>a</sup>	27-26	0,015*
	29-39	33,53±6,77	34-31		11,97±4,48 <sup>b</sup>	12-20		29,08±4,65 <sup>ab</sup>	29-25	
	>39	32,49±7,95	33-32		10,73±4,80 <sup>b</sup>	10-17		30,35±5,52 <sup>b</sup>	30-29	
Cinsiyet	Erkek	31,69±7,56	32-31	0,043	12,28±4,13	12-16	0,104	27,92±5,19	28-25	0,003
	Kadın	33,75±7,18	34-32		11,55±4,79	11-20		29,91±5,26	30-30	
Medeni hal	Evlü	33,07±7,21	33-32	0,442	11,55±4,65	11-20	0,114	29,47±5,14	30-27	0,552
	Bekar	33,59±7,8	35-31		12,44±4,52	13-18		29±5,87	29-30	
Gelir, TL	4000-10000	33,22±7,4	33,5-32	0,947	11,42±4,67	11-20	0,025	29,7±5,51	30-30	0,023
	>10.000	33,08±7,19	34-31		12,64±4,41	12-17		28,44±4,61	28,5-20	
Kronik hastalık	Var	32,31±7,32	34-28	0,341	11,42±4,64	11-18	0,480	29,58±5,05	30-20	0,924
	Yok	33,42±7,34	34-32		11,84±4,63	12-20		29,31±5,38	30-30	
Sigara	Evet	33,37±7,57	34-32	0,693*	11,72±4,73	12-20	0,890*	30,36±5,3	31-29	0,024*
	Hayır	33,10±7,24	34-31		11,76±4,59	12-18		28,91±5,26	29-28	
Alkol	Evet	37±3,67	39-7	0,229*	11,2±2,68	11-7	0,857*	24,6±3,65	23-9	0,023*
	Hayır	33,12±7,37	34-32		11,76±4,65	12-20		29,44±5,3	30-30	
Hastanede çalışma süresi	1-5 Yıl	34,15±7,13 <sup>a</sup>	34-31	0,047*	12,36±4,37 <sup>a</sup>	12-18	0,025*	29,01±5,15	29-26	0,451*
	5-10 Yıl	33,33±7,8 <sup>ab</sup>	35-31		11,95±4,87 <sup>a</sup>	12-20		29,31±5,44	29-28	
	>10 yıl	31,65±6,9 <sup>b</sup>	32-32		10,65±4,55 <sup>b</sup>	10-18		29,93±5,38	30-29	
Toplam çalışma süresi	1-6 Yıl	34,19±6,8	34-30	0,184	13,07±4,35	14-20 <sup>a</sup>	0,003	27,66±5,65	27-26 <sup>a</sup>	0,004
	7-10 Yıl	31,48±7,35	31,5-26		12,31±4,12	12-17 <sup>a</sup>		29,1±5,11	29,5-28 <sup>ab</sup>	
	11-17 Yıl	33,78±7,1	34-31		11,89±4,91	11-18 <sup>ab</sup>		29,33±4,76	30-23 <sup>ab</sup>	
	>18 Yıl	32,71±7,86	33,5-32		10,42±4,5	9-18 <sup>b</sup>		30,68±5,44	31-29 <sup>b</sup>	
Mesleğinizi isteyerek mi seçtiniz?	Evet	32,82±7,39	33-31	0,207	11,79±4,7	12-20	0,779	29,59±5,03	30-25	0,667
	Hayır	33,85±7,18	34-32		11,59±4,4	12-18		28,99±5,78	30-26	
Mesleğiniz beklentilerinizi karşıladı mı?	Evet	26,42±6,47	26-24 <sup>a</sup>	0,032	8,83±3,1	8-8	0,074	31,75±5,01	32-18	0,226
	Kısmen	30,86±6,79	32-31 <sup>b</sup>		11,73±4,6	12-18		29,58±5,1	30-25	
	Hayır	35,3±7,02	35-32 <sup>b</sup>		11,97±4,69	12-20		29,11±5,42	29-30	
Mesleğiniz hakkındaki değer görüşüyor mu?	Evet	22,00± NA	22-0	NA	5± NA	5-0	NA	33±NA	33-0	NA
	Kısmen	29,47±6,48	30,5-26		10,83±3,93	10-14		28,6±6,53	30-25	
	Hayır	33,61±7,3	34-32		11,87±4,68	12-20		29,43±5,18	30-30	
Mesleğinizi yapmaya motive eden şey?	Sevme	29,89±7,46	31-32 <sup>a</sup>	<0,001	10,96±4,44	10-18	0,134	29,88±4,88	30-22 <sup>a</sup>	0,044
	Ekonomik	34,21±7,01	34-31 <sup>b</sup>		11,83±4,52	12-20		29,49±5,32	30-28 <sup>a</sup>	
	Toplumsal	35,33±6,97	36-19 <sup>b</sup>		13,33±5,55	13,5-18		27,75±5,88	27,5-21 <sup>ab</sup>	
	Diğer	35,77±5,97	35-16 <sup>b</sup>		13,92±5,92	15-17		25,62±6,04	25-22 <sup>b</sup>	
Olumsuz hasta davranışı ile karşılaşma sıklığı	Nadir	29,13±7,41	30-31 <sup>a</sup>	<0,001	8,63±4,14	7,5-20 <sup>a</sup>	<0,001	30,13±6,52	32-28	0,376
	Ara sıra	31,08±6,88	32-30 <sup>a</sup>		11,1±4,29	11-18 <sup>b</sup>		28,97±5,58	29-29	
	Sık	35,63±6,65	36-31 <sup>b</sup>		12,51±4,57	13-17 <sup>b</sup>		29,03±4,62	29-23	
	Çok Sık	35,59±7	36-32 <sup>b</sup>		13,55±4,51	13-18 <sup>b</sup>		30,11±4,98	30,5-24	
Günlük hasta sayısı, n	1-9	33,47±6,8	34-28	0,266	11,71±4,33	12-18	0,118	28,21±5,96	28-27	0,101
	10-19	31,51±7,57	32-30		10,84±4,98	10-20		30,71±5,32	32-20	
	20-29	32±8,18	33-31		10,66±4,07	10,5-15		28,32±5,63	27,5-26	
	30-39	34,47±7,34	35-32		12,63±4,41	12-18		29,47±5,39	30-24	
	>40	33,68±7,15	34-31		12,26±4,9	12-17		29,95±4,4	30-22	
Gece/ek mesai yapıyor musunuz?	Evet	33,74±7,1	34-31	0,004*	12,05±4,69	12-20	0,012*	29,22±5,27	30-30	0,251*
	Hayır	30,31±7,92	31-32		10,2±3,95	10-13		30,14±5,5	30-23	
Fiziki koşullar yeterli mi?	Evet	27,22±9,52	23-23 <sup>a</sup>	<0,001	10,44±4,3	10-12	0,065	29,44±6,35	29-17	0,941
	Kısmen	31,56±7,26	31-29 <sup>b</sup>		11±4,6	10-18		29,5±5,19	30-27	
	Hayır	34,32±7,01	35-32 <sup>b</sup>		12,21±4,61	12-20		29,29±5,35	30-28	
COVID-19 (+) hasta bakımında görevli misiniz?	Evet	34,03±7,17	34-31	0,014	12,42±4,83	12-20	0,003	28,77±5,38	29-27	0,014
Hayır	31,98±7,43	32-32	10,8±4,17		10-18	30,2±5,11		30-30		

"\*" ile belirtilenler parametrik testlerle, diğerleri non-parametrik testlerle analiz edildi.

**Tablo 4.** Mesleklere göre Skorlar

	Duygusal tükenmişlik skoru		Duyarsızlaşma skoru		Kişisel başarı skoru	
	Ort.±std.	Medyan-Aralık	Ort.±std.	Medyan-Aralık	Ort.±std.	Medyan-Aralık
Doktor	33,33±7,24	34-31 <sup>a</sup>	12,75±4,41	12-17	28,41±4,54	28-20 <sup>a</sup>
Ebe	33,96±7,28	34-28 <sup>a</sup>	11,52±5,06	11-20	30,63±5,45	31-25 <sup>b</sup>
Hemşire	33,3±7,25	34-32 <sup>a</sup>	11,32±4,31	11-18	29,11±5,11	29-28 <sup>ab</sup>
Anestezi teknikeri	29,2±7,46	30-30 <sup>b</sup>	11±4,74	10-14	28,96±7,24	31-27 <sup>ab</sup>
p	0,008		0,431		0,002	

<sup>a</sup> ve <sup>b</sup> gibi indisler için: aynı harfle gösterilen ortancalar birbirleriyle aynı farklı indislerle gösterilenler ise istatistiksel olarak farklıdır.

**Tablo 5.** Branşlara göre skorlar

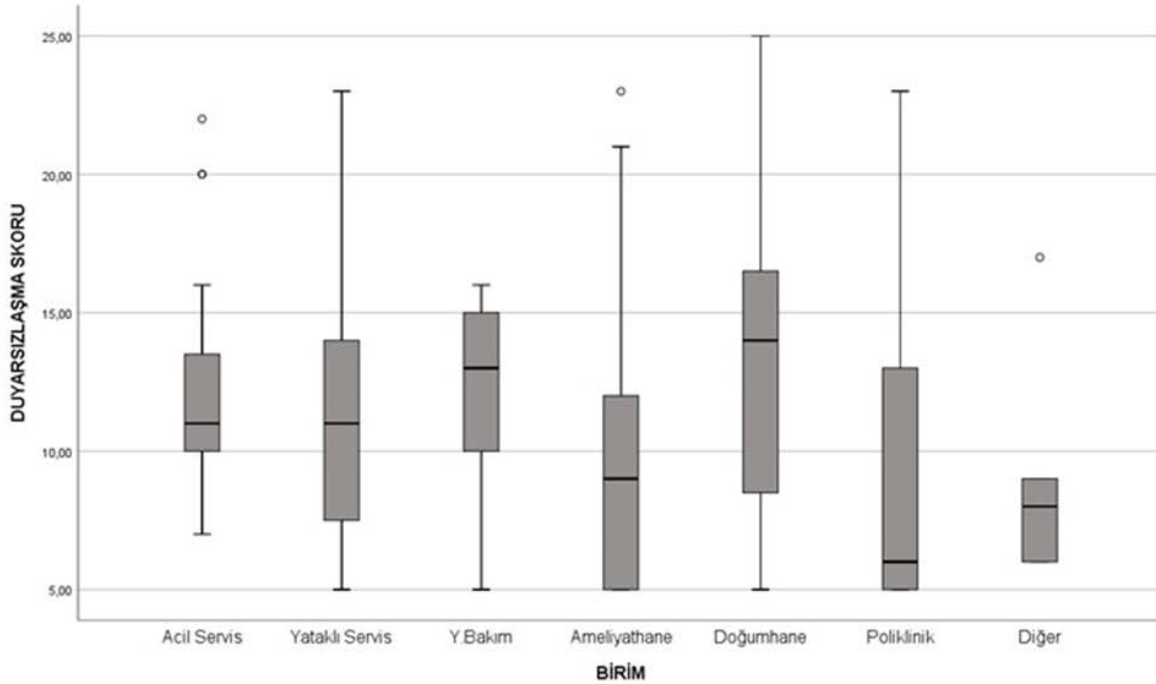
	n	Duyusal tükenmişlik skoru		Duyarsızlaşma skoru		Kişisel başarı skoru	
		Ort.±std.	Medyan-Aralık	Ort.±std.	Medyan-Aralık	Ort.±std.	Medyan-Aralık
Kadın hast-Doğum	27	35,89±7,05	38-26 <sup>a</sup>	14,56±4,15 <sup>a</sup>	16-16	29,3±4,57	29-16
Anestezi	14	33,5±5,71	35-22 <sup>ab</sup>	13±4,35 <sup>ab</sup>	14-13	26,86±4,85	27,5-19
Çocuk	26	33,31±6,73	33,5-31 <sup>ab</sup>	12,08±4,05 <sup>ab</sup>	11,5-15	27,92±3,94	27-14
Diğer	19	29,16±7,75	29-31 <sup>b</sup>	10,95±4,73 <sup>b</sup>	10-17	28,95±5,09	30-18
p		<b>0.021</b>		<b>0.038*</b>		0.367*	

<sup>a,b</sup> ve <sup>ab</sup> gibi indisler için: aynı harfle gösterilen ortancalar birbirleriyle aynı farklı indislerle gösterilenler ise istatistiksel olarak farklıdır. "\*" ile belirtilenler parametrik testlerle, diğerleri non-parametrik testlerle analiz edildi.

**Tablo 6.** Çalışılan birimlere göre skorlar

	n	Duyusal tükenmişlik skoru		Duyarsızlaşma skoru		Kişisel başarı skoru	
		Ort.±std.	Medyan-Aralık	Ort.±std.	Medyan-Aralık	Ort.±std.	Medyan-Aralık
Acil servis	20	35,35±6,43	35-22	12,4±4,15	11-15 <sup>ab</sup>	29,15±4,5	30-17
Yataklı servis	68	33,03±7,92	33-32	11,31±4,54	11-18 <sup>ab</sup>	29,91±5,45	30-26
Yoğun bakım	29	34,17±6,76	34-23	12±3,17	13-11 <sup>a</sup>	28,69±5,52	28-30
Ameliyathane	34	34,53±6,81	35-27	10±4,88	9-18 <sup>ab</sup>	29,53±5,5	28,5-19
Doğumhane	56	32,57±7,07	32,5-30	12,5±4,96	14-20 <sup>ab</sup>	29,21±6,04	30-27
Poliklinik	17	31,18±8,54	31-25	9,18±5,36	6-18 <sup>b</sup>	32,94±4,53	34-14
Diğer	6	26±6,51	24-18	9±4,1	8-11 <sup>ab</sup>	31,17±6,18	32,5-17
p		0,096		<b>0,039</b>		0,239	

<sup>a,b</sup> ve <sup>ab</sup> gibi indisler için: aynı harfle gösterilen ortancalar birbirleriyle aynı farklı indislerle gösterilenler ise istatistiksel olarak farklıdır.

**Şekil 3.** Katılımcıların duyarsızlaşma skorlarının çalışılan birimlere göre dağılımı

## Tartışma

Freudenberger'e göre tükenmişlik sendromu bir meslek hastalığıdır (1). COVID-19 pandemisinin sağlık çalışanları arasında tükenmişlik sendromunu arttırdığı belirtilmiştir (14). Finlandiya merkezli sağlık profesyonellerini kapsayan bir çalışmada sosyo-demografik özellikler ile tükenmişlik seviyesi arasında güçlü ilişki saptanmamış; tükenmişlik send-

romunda, kadınlarda eğitim ve sosyoekonomik düzeyle, erkeklerde evlilik durumuyla paralellik gösteren artış bildirilmiştir (15). Çalışmalarda duygusal tükenmişliğin genç çalışanlarda (30 yaş ve altında) yaşlılara göre %12,6 (p=0,19), kadınlarda erkeklere göre %13 (p=0,38) oranında daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (16,17,18). Medeni hal ile duygusal tükenmişlik sendromu arasında anlamlı ilişki saptamayan (13,16,19) ya da doğru orantı bildiren (20) çalışmalar mevcuttur. Ayrıca duyarsızlaşma skoru ile yaş ve medeni hal

arasında anlamlı ilişki saptanmazken erkeklerde kadınlardan %13 fazla yüksek duyarsızlaşma skoru bildirilmiştir (13,16). Kişisel başarı skorun gençlerde yaşlılara göre %10,6 ( $p=0,24$ ) ve kadınlarda erkeklere göre %17,8 ( $p=0,20$ ) düşük bulunmuştur (16).

Çalışmalarda duyarsızlaşma skoru gençlerde yaşlılara göre anlamlı yüksek duyarsızlaşma skoru ve yüksek duygusal tükenmişlik skoru bildirilmiştir (14,20). 8959 ebeyi içeren bir meta-analize göre genç yaşta olmak ve bekar olmak ebe-lerde yüksek tükenmişlik skoruyla ilişkilendirilmiştir (21). Çalışmamızda yaş ile duygusal tükenmişlik skoru arasında anlamlı ilişki saptanmazken; gençlerde yaşlılara oranla duyarsızlaşma skoru anlamlı yüksek, kişisel başarı skoru anlamlı düşük çıkmıştır. Hayat deneyimlerinin az olması ve zorlu olaylarla başa çıkabilme yetisi için deneyime ihtiyaç duyulması, gençlerde duyarsızlaşma skoru yüksekliğinin nedeni olabilir. Mesleki deneyim ile artan özgüven duygusu gençlerde zamanla oluşacağından yetersizlik hissi yaşlılara oranla daha fazla görülüyor olabilir. Zira, yayınlar yaşlı çalışanlarda sorunlara daha kolay çözüm bulabilme yetenekleri ve meslekten beklentilerinde daha gerçekçi olmaları nedeniyle gençlere oranla daha az tükenmişlik durumu bildirmiştir (22). Erkeklerde daha yüksek duyarsızlaşma ve kişisel başarı skorları bildiren literatür verilerinin aksine (16) çalışmamızda duyarsızlaşma skorunda cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde her ne kadar anlamlı fark olmasa da kadınlarda daha yüksek duygusal tükenmişlik skorları bildiren çalışmaların (13,16,17,19,20) aksine çalışmamızda kadınlarda duygusal tükenmişlik ve kişisel başarı skorları anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum kadınlarda her ne kadar duygusal tükenmişlik daha sık görülse de mesleklerini yaparlarken özgüvenlerinin yerinde olduğunun işareti olabilir.

Hasta sayısı ve maruziyet sıklığı, uzun çalışma saatleri, aşırı iş yükü, kronik ya da ölümcül hastalara hizmet verme, meslekten beklentilerinin karşılanmamış olması, çoklu görevlendirme, görev tanımının net olmaması, personel ve kaynak eksikliği, düşük kazanç, olumsuz fiziki koşullar ve acil serviste çalışma tükenmişlik sendromuna eğilimi arttıran faktörler olarak bildirilmiştir (13,14,16,19,20,23). Haftada bakılan hasta sayısındaki her 10 artışın tükenmişlik sendromu riskini 1,25 kat arttırdığı saptanmıştır (20). Sigara kullanımı, mesleğin toplumdaki yeterli ilgiyi görmemesi, mesleğin beklentileri karşılamaması ile duygusal tükenmişlik arasında pozitif ilişki saptanmış ve mesleki tatminin azalması ile yüksek tükenmişlik arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik tespit edilmiştir (13). Çalışmamızda literatürün aksine günlük hasta sayısının fazla oluşunun duygusal tükenmişlik, duyarsızlaşma ve kişisel başarı skoru üzerinde etkisi olmadığı ancak gece/ek mesai sürelerinin varlığının artmış duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skoruna eşlik ettiği saptandı. Bu durum, gündüz mesaide fazla hasta bakılsa bile, gece/ek mesai yapmanın (hasta sayısından bağımsız) duygusal tükenmişlik üzerine olumsuz etkisinin daha ön planda olduğu şeklinde yorumlanabilir. Çalışma-

mızda yoğun bakımda çalışanlarda anlamlı yüksek, poliklinik çalışanlarda ise anlamlı düşük duyarsızlaşma skoru tespit edilmiştir. Bu durum yoğun bakımdaki hasta yatışının uzun olması ve yoğun iş yüküne rağmen hasta kayıplarının daha sık yaşanmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olumsuz hasta davranışlarının sıklığı ve kötü fiziki koşulların varlığı ile duygusal tükenmişlik arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda doğru meslek seçimi yapmadıklarını düşünen grupta literatürle uyumlu olarak anlamlı yüksek tükenmişlik skoru tespit edilmiştir.

Tükenmişlik tüm mesleklerde oluşabilir ancak doktorlarda sıklık daha yüksek görünmektedir (8). Çalışmalarda doktorlarda %35,1-37,9, normal popülasyondan seçilen kontrol grubunda ise %27,8 oranında tükenmişlik sendromu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ) (10,18). Özellikle hizmet sunumunda ön saflarda bulunan aile hekimleri ve acil servis doktorlarında oran daha yüksek saptanmıştır (24). Uzman hekimler duygusal tükenmişlik sendromu görülme sıklığı açısından seviyelere ayrılmış, genel cerrahi, anestezi, obstetri ve jinekoloji ve ortopedi branşlarında %42,5 ile en yüksek oranda tükenmişlik sendromu görüldüğü tespit edilmiştir. Meta-regresyon analizinde her üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,17$ ) (10). De Hert S'nin çalışmasında sağlık çalışanlarının ve özellikle cerrahi kliniklerin tükenmişlik açısından risk altında olduğu saptanmıştır (8). Bu durum olumsuz bireysel davranışların (madde kullanımı, ilişkilerde bozulma hatta intihar girişimi) yanında düşük hasta tatmini, sağlık hizmet kalitesinde bozulma ve potansiyel olarak malpraktise kadar uzanabilen ve sonuçta hem çalışan hem de kuruma ciddi maliyetlere mal olabilecek tıbbi hatlara neden olabilmektedir (8). Jinekoloji ve obstetri hastanesinde çalışan doktorların uzmanlık alt grupları kıyaslandığında duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skorları arasında anlamlı fark saptanmazken en yüksek duyarsızlaşma skoru kadın doğum grubunda saptanmıştır (13). 42473 doktoru içeren 47 çalışmalı bir sistemik derleme ve metaanaliz sonuçlarına göre doktorlarda duygusal tükenmişlik sendromu varlığının hastanın sağlık hizmetine duyduğu güvende iki kat azalışla ilişki olduğu, tükenmişlik sendromunun her üç alt bileşeni ile hasta güven problemlerinde anlamlı artış saptandığı, duyarsızlaşmanın yetersiz profesyonel sağlık hizmeti sunumu riskinde üç kat artışa neden olduğu, duygusal tükenmişlik ve kişisel başarı düşüklüğü yetersiz profesyonel sağlık hizmeti sunumu riskinde 2,5 katın üzerinde artışa neden olduğu ve tükenmişlik sendromunun hasta memnuniyetinde iki kat düşüş ile ilişkili olduğu, duyarsızlaşmanın hasta memnuniyetinde 4,5 kat düşüşle ilişkili olduğu, kişisel başarı düşüklüğünün hasta memnuniyetinde 2 kat düşüşle ilişkili olduğu ve duygusal tükenmişliğin hasta memnuniyetinde anlamlı düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (11). Çalışmamızda tüm gruplarda yüksek duygusal tükenmişlik skoru saptanmıştır. Duygusal tükenmişlik skorları doktor, ebe ve hemşire grubunda benzer iken anestezi teknikerlerinde anlamlı düşük saptanmıştır. Bu durum anestezi teknisyenlerinde daha az hasta sayısı ve nispeten daha iyi

fiziki koşullara sahip olmaları ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca, kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarında diğer uzman hekimlerden anlamlı daha yüksek duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skoru tespit edilmiştir. Bu durum kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının, bölgemizin yüksek doğurganlık hızı ve yetersiz sağlık alt yapısı sonucu oluşan ağır iş yükünü olumsuz etkilerini yaşamalarından kaynaklı olabilir. COVID-19 hastalarına hizmet sunan grupta anlamlı yüksek tükenmişlik düzeyi tespit edilmiştir (14). Çalışmamızda COVID-19 hastalarına doğrudan hizmet sunan çalışanlarda, geri planda olanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek duygusal tükenmişlik ve duyarsızlaşma skoru; anlamlı düşük kişisel başarı skoru tespit edilmiştir. Bu durum çalışmamıza konu edilen tüm gruplar arasında duygusal tükenmişlik sendromu tanısı için üç alt skorda aranan kriterlerin bir arada karşılandığı yegane grup olduğu için oldukça anlamlıdır. COVID-19 pandemisinin sağlık sistemi üzerindeki yıkıcı etkilerinden birisi de duygusal tükenmişlik sendromunda anlamlı artışa neden olmasıdır. Tükenmişlik durumunun çalışanlar, sağlık kurumu ve hastalar için ciddi zararlarının olduğu kabul edilmeli, risk faktörleri tanımlanmalı ve ileride oluşabilecek zararlardan korunmak için önleyici çalışmalar yapılmalıdır (25).

#### Sonuç

Tükenmişlik sendromu sağlık çalışanları arasında yüksek oranda görülmektedir. Kadın hastalıkları doğum kliniklerinin tükenmişlik sendromu açısından halihazırda var olan yüksek risklerinin COVID-19 pandemisi ile daha da arttığı ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda yaş ve mesleki tecrübe arttıkça duygusal tükenmişlikle başa çıkabilme kabiliyetinde artış tespit edilmiştir. Olumsuz hasta davranışlar ve artan hasta yükü, fazla mesai yapma, uygunsuz fiziki koşullar ve en önemlisi pandeminin varlığı ile tükenmişlik sendromu sıklığı arasında anlamlı birliktelik tespit edilmiştir.

Tükenmişlik sendromu hem çalışanın ruh ve beden sağlığını bozarak hem de sunulan sağlık hizmetinde hasta memnuniyeti ve verimliliğin azalmasına neden olarak sisteme ciddi yükler getirmektedir. İçinde bulunduğumuz pandemi döneminde kaynakları daha verimli kullanılması gerektiğini düşünerek tespit ettiğimiz tükenmişlik sendromu risk faktörlerinin sağlık politikaları yapımcıları tarafından dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz.

**Etik onam:** Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onayı alındı (08/10/2021 tarih ve 893 sayılı yazı).

#### Yazar Katkıları:

**Konsept:** Ş.T., M.R.G.  
**Literatür Tarama:** Ş.T., M.R.G.  
**Tasarım:** Ş.T.  
**Veri toplama:** Ş.T.  
**Analiz ve yorum:** Ş.T., M.R.G.  
**Makale yazımı:** Ş.T., M.R.G.  
**Eleştirel incelenmesi:** M.R.G.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.








#### Kaynaklar

1. Şıklar E, Tunalı D. Çalışanların tükenmişlik düzeylerinin incelenmesi: Eskişehir örneği . Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi. 2012;33:75-84.
2. Freudenberger H J . Staff Burn-out. Journal of Social Issues. 1974;30(1):159-165.
3. Arı GS, Bal EÇ. Tükenmişlik Kavramı: Birey ve Örgütler Açısından Önemi .Yönetim ve Ekonomi Dergisi.2008;15(1):131-148.
4. İnce NB, Şahin AE. The Adaptation Study of Maslach Burnout Inventory-Educators Survey to Turkish. Journal of Measurement and Evaluation in Education and Psychology . 2015;6(2):385-399
5. Maslach C, Jackson SE. "The Measurement of Experienced Burnout". Journal of Occupational Behavior. 1981;2:99-113
6. Çimen M: "Türk Silahlı Kuvvetleri Sağlık Personelinin Tükenmişlik, İş doyumu, Kuruma Bağlılık ve İşten Ayrılma Niyetlerine İlişkin Bir Alan Araştırması". Doktora Tezi, T. C. Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık Hizmetleri Yönetimi Bilim Dalı, 1981.
7. Cordes CL, Dougherty TW. "A Review and an Integration of Research on Job", Academy of Management Review. 1993;18(4):621-656
8. De Hert S. Burnout in Healthcare Workers: Prevalence, Impact and Preventative Strategies. Local Reg Anesth. 2020;13:171-183
9. www.wilmarschaufeli.nl [homepage on the Internet]. Netherlands: Burnout in Europe: relations with national economy, governance, and Organizational Psychology and Professional Learning [cited October 2018]. Available from: <https://www.wilmarschaufeli.nl/publications/Schaufeli/500.pdf>.
10. Rodrigues H, Cobucci R, Oliveira A, Cabral JV, Medeiros L, Gurgel K, et al. Burnout syndrome among medical residents: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE . 2018;13(11):e0206840
11. Panagioti M, Geraghty K, Johnson J, Zhou A, Panagopoulou E, Chew-Graham C, et al. Association Between Physician Burnout and Patient Safety, Professionalism, and Patient Satisfaction: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2018;178(10):1317-1331.
12. Ergin C. Doktor ve hemşirelerde tükenmişlik ve Maslach tükenmişlik ölçeğinin uyarlanması. VII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları El Kitabı. Türk Psikologlar Derneği Yayını. 1992:143-54.
13. Tanrıverdi EÇ, Dikbaş L, Çalikoğlu EO, Koca Ö, Kadioğlu BG.The Relation Between The Levels of Burnout and Job Satisfaction of Health Personnel Working in a Maternity Hospital and Sociodemographic Factors. Bakırköy Tıp Dergisi.2017;13(1):32-39.
14. Önen SÖ, Kuman TÖ, Sertöz N, Hepdurgun C, İşman HD, Bor C. Burnout in Healthcare Professionals During the Covid-19 Pandemic in a Tertiary Care University Hospital: Evaluation of the Need for Psychological Support. Türk Psikiyatri Dergisi. 2021;32(2):75-86.

15. Ahola K, Honkonen T, Isometsä E, Kalimo R, Nykyri E, Koskinen S, et al. Burnout in the general population. Results from the Finnish Health 2000 Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006;41(1):11-7.
16. Al-Ma'mari NO, Naimi AI, Tulandi T. Prevalence and predictors of burnout among obstetrics and gynecology residents in Canada. *Gynecol Surg.* 2016; 13(4):323– 327.
17. Medscape.com [homepage on the Internet]. New York: National Physician Burnout & Suicide Report [cited 15 October 2020]. Available from: <https://www.medscape.com/slideshow/2020-lifestyle-burnout-6012460>.
18. Houkes I, Winants Y. Development of Burnout over time and the causal order of the three dimensions of burnout among male and female GP's. A three wave panel study. *BMC Public Health.* 2011;11:240-253.
19. 19-Molina PJ, Ramirez BL, Gómez UJL, Cañadas GR, De la Fuente EI, Cañadas-De la FGA. Levels of Burnout and Risk Factors in Medical Area Nurses: A Meta-Analytic Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(12):2800-2816.
20. Castelo-Branco C, Figueras F, Eixarch E, Quereda F, Cancelo MJ, González S, et al. Stress symptoms and burnout in obstetric and gynaecology residents. *BJOG.* 2007;114(1):94-8.
21. Suleiman-Martos N, Albendín-García L, Gómez-Urquiza JL, Vargas-Román K, Ramirez-Baena L, Ortega-Campos E, et al. Prevalence and Predictors of Burnout in Midwives: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(2):641.
22. 22-Dinç K: Yardım mesleklerinde tükenmişlik sendromu. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2008.
23. 23- Oğlak SC, Obut M. The risk of vicarious trauma among front-line and non-front-line midwives and nurses. *Aegean J Obstet Gynecol.* 2020;2(2):1-4.
24. 24- Shanafelt TD, Boone S, Tan L, Dyrbye LN, Sotile W, Satele D, et al. Burnout and satisfaction with work-life balance among US physicians relative to the general US population. *Arch Intern Med.* 2012;172(18):1377-85.
25. 25- De Hert S. Burnout among anesthesiologists: it's time for action. *J Cardiothor Vasc Anesth.* 2018;32:2467–2468.

# Relationship Between Blood and Pericardial Signal Peptide-CUB (complement C1r / C1s, Vegf and Bmp 1) -EGF (epidermal growth factor)-like Protein-1 (SCUBE-1) Levels and Ventricular Functions in Coronary Artery Bypass Patients

Koroner Arter Bypass hastalarında Kan ve Perikardiyal Signal Peptide-CUB (complement C1r / C1s, Vegf and Bmp 1) -EGF (epidermal growth factor)-like Protein-1 (SCUBE-1) Düzeyleri ve Ventrikül Fonksiyonları Arasındaki İlişki

Nazım KANKILIÇ<sup>1</sup> , Oğuz KARAHAN<sup>2</sup> , Sinan DEMİRTAŞ<sup>3</sup> , Celal YAVUZ<sup>4</sup> ,  
Ahmet ÇALIŞKAN<sup>5</sup> , Orkut GÜÇLÜ<sup>6</sup> , İbrahim KAPLAN<sup>7</sup> 

<sup>1</sup> Medical School of Harran University, Department of Cardiovascular Surgery, Şanlıurfa, TURKEY

<sup>2</sup> Medical School of Alanya Alaaddin Keykubat University, Department of Cardiovascular Surgery, Alanya, TURKEY

<sup>3</sup> Özel Bower Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Diyarbakır, TURKEY

<sup>4</sup> Medical School of Dicle University, Department of Cardiovascular Surgery, Diyarbakır, TURKEY

<sup>5</sup> Özel Elazığ Medicalpark Hospital, Department of Cardiovascular Surgery, Elazığ, TURKEY

<sup>6</sup> Medical School of Trakya University, Department of Cardiovascular Surgery, Edirne, TURKEY

<sup>7</sup> Medical School of Dicle University, Department of Biochemistry, Diyarbakır, TURKEY

**Background:** Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)- like domain- containing protein 1(SCUBE-1) is a cell surface protein studied as a biomarker in thrombosis and ischemia conditions and secreted at currently studied early embryogenesis. The aim of this study is to investigate the relationship between left ventricular functions and pericardial / serum SCUBE-1 values of patients who underwent coronary artery bypass surgery.

**Materials and Methods:** Forty patients who underwent cardiopulmonary bypass graft surgery were included in the study. Detailed echocardiographic findings of the patients were made before the operation. Left ventricular dysfunction markers were determined according to left ventricular fracshortening. SCUBE-1 levels were studied with ELISA kits in blood plasma and pericardial fluid samples. SCUBE-1 levels were statistically compared between the determined groups.

**Results:** Statistical differences were observed in LVDs, IVSd, neutrophil, RBC, CK-MB, troponin-I and WBC values in low and high FS groups (p <0.05). SCUBE-1 plasma levels did not differ statistically between the FS groups (p > 0.05). The same situation was similar for pericardial fluid levels (p > 0.05). Correlation was seen between SCUBE-1 plasma levels and SCUBE-1 pericardial levels (p <0.05). There was no significant correlation between echocardiographic findings and SCUBE-1 levels (p > 0.05).

**Conclusions:** These results showed us that SCUBE-1 plasma and the pericardial fluid levels had no effect on the left ventricular dysfunction. SCUBE-1 is not one of the currently identified markers of cardiac dysfunction. Future studies will further increase our knowledge on this subject.

**Key Words:** SCUBE-1, Coronary artery bypass, Left ventricular functions

**Öz.**

**Amaç:** Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)- like domain- containing protein 1 (SCUBE-1), tromboz ve iskemi koşullarında biyobelirteç olarak incelenen bir hücre yüzeyi proteini ve erken embriyogenezde salgılanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, koroner arter baypas ameliyatı geçiren hastaların sol ventrikül fonksiyonları ile perikardiyal / serum SCUBE-1 değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya kardiyopulmoner baypas greft cerrahisi uygulanan 40 hasta dahil edildi. Hastaların detaylı ekokardiyografik bulguları operasyon öncesi yapıldı. Sol ventrikül disfonksiyon belirteçleri, sol ventrikül fraksiyonunun kılmasına (left ventricular fracshortening) (FS) göre belirlendi. SCUBE-1 seviyeleri, kan plazması ve perikardiyal sıvı örneklerinde ELISA kitleri ile çalışıldı. SCUBE-1 seviyeleri belirlenen gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Düşük ve yüksek FS gruplarında LVDs, IVSd, nötrofil, RBC, CK-MB, troponin-I ve WBC değerlerinde istatistiksel farklılık gözlemlendi (p <0,05). SCUBE-1 plazma seviyeleri FS grupları arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi (p > 0.05). Aynı durum perikardiyal sıvı düzeyleri için de benzerdi (p > 0.05). SCUBE-1 plazma seviyeleri ve SCUBE-1 perikardiyal seviyeleri arasında korelasyon görüldü (p <0,05). Ekokardiyografi bulguları ile SCUBE-1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (p > 0.05).

**Sonuç:** Bu sonuçlar bize SCUBE-1 plazma ve perikardiyal sıvı seviyelerinin sol ventrikül disfonksiyonu üzerine etkisi olmadığını gösterdi. SCUBE-1, kardiyak disfonksiyonun şu anda tanımlanmış belirteçlerinden biri değildir. Gelecek çalışmalar bu konudaki bilgilerimizi daha da arttıracaktır.

**Anahtar kelimeler:** SCUBE-1, Koroner arter baypas, Sol ventrikül fonksiyonları

## Corresponding Author / Sorumlu Yazar

**Dr. Nazım Kankılıç**

Medical School of Harran University,  
Department of Cardiovascular  
Surgery, MardinYolu, 63290 Haliliye,  
Şanlıurfa, TURKEY

E-mail: nfkan82@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 25.08.2021

Accepted / Kabul tarihi: 27.09.2021

DOI: 10.35440/hutfd.986605

*Çalışmanın Yapıldığı Kurum:  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*\*Bu makale Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı - Tez Merkezi 424874 numaralı tez yayınından türetilmiştir. Tezin kısa özeti sözlü sunum olarak Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 14. Kongresinde sunulmuştur (Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 14. Kongresi, 3-6 Kasım 2016, Belek, Antalya. [SS-005] ).*



## Introduction

Atherosclerosis is a systematic disease stemming from deterioration of important tissues due to the distortion of blood flux resulting in significant clinical results (1). The first visible information for atherosclerosis is the accumulation of fat deposits in tunica intima starting at an early age. The increased formation of fatty streaks leads to endothelial dysfunction which is an early determiner of atherosclerosis and has a major role in the development of atherosclerosis. Furthermore, it's a fixable and preventable pathology, and early diagnosis and treatment are significant to preventing the irreversible effects of arterial occlusion (1, 2).

SCUBE-1 [signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein 1] is a newly discovered cell surface molecule, secreted from cell surfaces in early embryogenesis (3). Gene synthesizing SCUBE-1 in the mouse genome is mapped at chromosome 15. It is isolated to be revealed at the 22q13 synthetic area in the human genome (4). SCUBE genes were shown in early embryogenesis, where they emerged in some tissue groups in mice: the gonads, central nervous system, dermomyotome, mesenchyme tissue, and organ buds. SCUBE-1 also emerged from endothelial and platelet cells during embryonic development (3). That is why SCUBE-1 and SCUBE-2 are defined as proteins emerged by being secreted from the human gene family, expressed from the vascular endothelium playing a significant role in inflammatory and thrombosis (5). SCUBE-1 was immunohistochemically shown to be gathering in the atheroma plaque in the sub-endothelial matrix (6). Moreover, SCUBE-1 proteins were exposed to be stored on stimulated and activated platelets and alpha granules with immune localized techniques (7). Following the activation of thrombin, they help the thrombus gather by translocating toward the thrombocyte surface as small soluble particles. The SCUBE-1 protein was detected as "non-sensitive" within the first 6 hours in ischemic process. This led to the idea that SCUBE-1 could be a very good marker in acute thrombotic diseases (6) as a new "early platelet endothelium adhesion molecule". Important studies are now being conducted in regards to the prevention of the irreversible effects of endothelial dysfunction and arterial occlusion and possibly help early diagnosis and treatment.

The aim of this study is to investigate SCUBE-1 levels in coronary artery bypass patients and to determine the effect of SCUBE-1 on left ventricular functions [left ventricular fractional shortening rate (%) (FS)].

## Materials and Methods

### Patient Selection

Patients who accepted to participate investigation were included in the study. Patients with systemic inflammatory diseases (diabetes excluded), peripheral arterial and venous diseases, patients with an active infection, recurrent/emergency cardiac surgery, obesity, very low ejection

fraction (25% or less), severe pericardial effusion, and patients with a previous benign or malignant pathology were excluded from the study. Totally forty individuals included in the study, and demographical variables, echocardiographic measurements, and blood tests were recorded prospectively.

### Ethics

The study was conducted with data retrieved between 2014 and 2015 and was approved by local ethical committee [(This study was approved by the Dicle University Medical Faculty Ethics Committee for Noninterventional Studies (Meeting number: 25.02.2013/28)]. All steps of this prospectively designed study were planned in accordance with the Helsinki Declaration. All participants received a voluntary approval form.

### Transthoracic Echocardiography Measurements

Transthoracic echocardiography of all patients included in this study was taken preoperatively with a broadband echocardiography device (Vivid S6, GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). Measurements were retrieved by long axis and apical 4 spaces with standard criteria. Fractional shortening (FS) is a measure of left ventricular (LV) contraction calculated using changes in LV cavity dimensions (8). The normal range of FS is 25% - 45% (25% - 43% in men and 27% - 45% in women) (9). Preoperational values of left ventricular fractional shortening rate (%) (FS) [(FS= Left Ventricular end-diastolic dimension (cm) (LVDD) - Left Ventricular end-systolic dimension (cm) (LVDS)/ Left Ventricular end-diastolic dimension (cm) (LVDD) x 100%)] (8,10) were calculated. All echocardiography measurements were recorded. Cardiac performances of the patients were grouped by FS frequency (high FS  $\geq$  33% and low FS <33%). Left ventricular dysfunction criteria were determined as low FS (<33%) (11).

### Blood and Pericardial Fluid Sample Measurements

Just before anesthetic induction, blood gas was taken during the arterial blood gas sampling control, and following the sternotomy, blood inlet was prevented by forming a small aperture in the pericardium, and pericardium liquid was taken (at least 2 ml) (cases where blood inlet into the pericardial fluid occurred were excluded from the study). Arterial blood samples taken before the operation and pericardial fluids taken during the operation were placed into jelled biochemistry tubes. Blood samples were processed by centrifuging at 4000 RPM for 5 min to have plasma samples. Later on, samples of pericardial fluid and blood plasma were stored in Eppendorf tubes at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Measurements of SCUBE-1 were conducted in accordance with the method put forward by Türkmen et al. (12).

Measurements were conducted using Human Signal short protein sequence, CUB EGF-like domain-containing protein 1 (SCUBE-1) Enzyme-linked immunosorbent assay test Kit. (Catalog number: CK-E90466, EASTBIO CO., LTD. 5F, MORITA BLDG., 2-4-6 BINGOMACHI, CHUO-KU, OSAKA, 541-0051, JAPAN). The lowest measurable dose was identified by the results as 0.16 ng/dL. Results were recorded as

ng/dL units.

**Statistical Analysis**

Statistical analyses were conducted with SPSS for Windows version 18.0 software (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The normal distribution was determined by Kolmogorov Smirnov test. Numerical variables with normal distribution were presented as mean ± standard deviation, while those without normal distribution were expressed as median (min-max) values. The categorical variables were expressed as n (%). Comparison of two-sample numerical variables was conducted using the Unpaired Student’s t-test and Mann–Whitney U test. Chi-Square test was used to determine the difference between groups of categorical variables. The Pearson correlation test was used for correlation analysis. The confidence interval (CI) was accepted as 95% throughout the analyses. A two-tailed p value of <0.05 was considered statistically significant.

**Results**

The mean age of the patients was 63,19±9,74 in FS <33% group and 60,42±7,85 in FS> 33% group. Ages were found to be similar in all groups. Groups were compared in terms of age, smoking, diabetes mellitus and hypertension in Table-1.

**Table 1.** Comparison of main characteristic between groups.

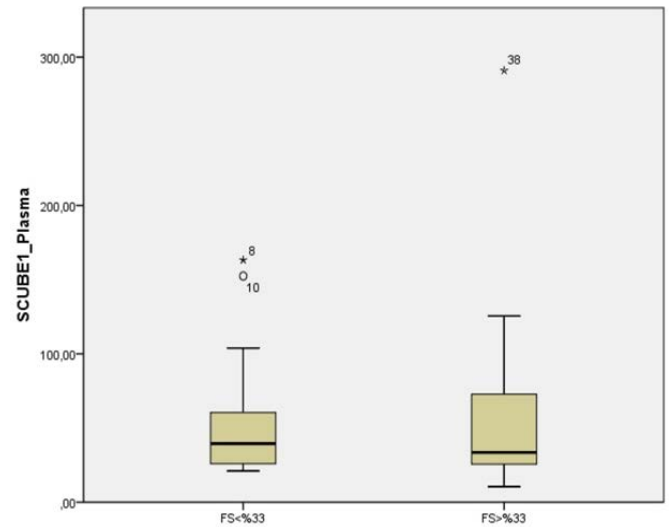
	FS group		p
	FS<%33 (n:21)	FS>%33 (n:19)	
<b>Gender</b>			
Female	5 (%23,8)	6 (%31,6)	0,583
Male	16 (%76,2)	13 (%68,4)	
<b>Smoking</b>			
Absent	12 (%57,1)	15 (%78,9)	0,141
Present	9 (%42,9)	4 (%21,1)	
<b>Hypertension</b>			
Absent	12 (%57,1)	9 (%47,4)	0,536
Present	9 (%42,9)	10 (%52,6)	
<b>Diabetes mellitus</b>			
Absent	12 (%57,1)	13 (%68,4)	0,462
Present	9 (%42,9)	6 (%31,6)	

FS: Left Ventricular Fractshortening

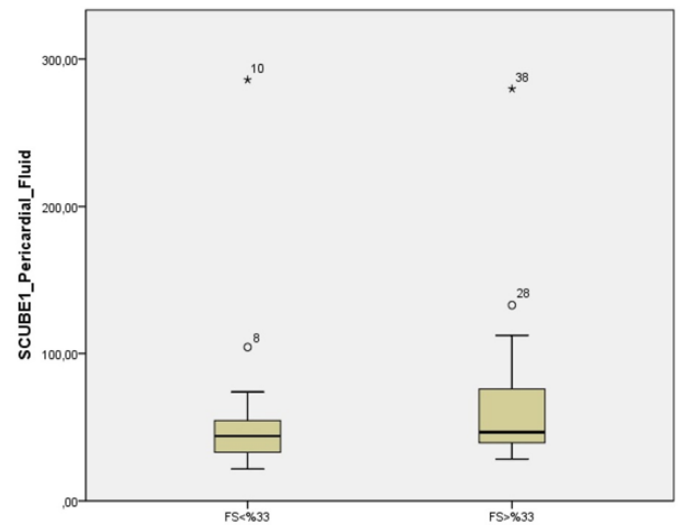
The mean (min-max) FS (%) was 28 (14-33) in FS< 33% group and 38 (34-45) FS> 33% group. A significant difference was observed in Left ventricular internal dimensions at end systole (LVDs) (p: 0,007), interventricular septum at end diastole (IVSd) (p: 0,019), red blood cell (RBC) (p: 0,045), white blood cell (WBC) (p: 0,004), neutrophil (p: 0,006), CK-MB (p: 0,022) and troponin-I (p: 0,037) between FS groups. RBC, WBC, neutrophil, CK-MB and troponin-I values were found to be high at low FS values. There was no significant difference on both SCUBE-1 levels in the FS groups (p> 0.05) (Figure-1 and Figure-2).

Comparisons of echocardiography findings, blood values and SCUBE-1 levels are summarized in Table-2. In correlation analyzes positive correlation was seen between

SCUBE-1 plasma levels and SCUBE-1 pericardial levels (p <0.05) (Figure-3). There was no correlation between echocardiography findings and SCUBE-1 levels (p> 0.05). Correlation analyses are shown in Table-3



**Figure 1.** Box-plot graphic of Plasma SCUBE-1 levels between FS (Left Ventricular Fractshortening) Groups



**Figure 2.** Box-plot graphic of Pericardial Fluid SCUBE-1 levels between FS (Left Ventricular Fractshortening) Groups

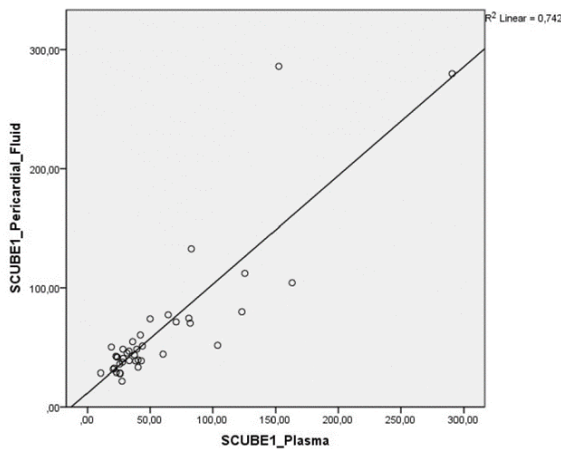
**Discussion**

SCUBE-1 has been studied in many diseases (13, 14). With the studies carried out, more information was gathered about its properties and effectiveness (15). Increased SCUBE-1 plasma levels, especially in endothelial and thrombocyte-induced thrombosis, showed that this molecule could be very important in vascular dysfunction. Studies have shown increased plasma SCUBE-1 levels correlation with the increased nitric oxide (NO) in endothelial response resulting from endothelial damage and ischemia (16).

**Table 2.** Comparison of Echocardiography findings, blood values and SCUBE-1 levels between groups

	FS group		p*
	FS<%33 (n:21)	FS>%33 (n:19)	
Age (at diagnosis)	63,19±9,74	60,42±7,85	0,254
HCT (%)	41,06±4,80	39,24±4,016	0,250
RBC (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,04(3,92-5,7)	4,72(2,78-5,47)	0,045
Hemoglobin (g/dL)	13,54(10-16,2)	12,8 (9,72-14,87)	0,357
Neutrophil (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5,65±0,95	4,86±1,54	0,006
Lymphocyte (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	2,45(1,02-6,34)	2,03(1,19-3,13)	0,323
PLT (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	252,75±63,85	227,94±51,06	0,218
NLR	2,85(0,78-7,01)	2,47(1,38-4,25)	0,755
White Blood Cell(×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	9,05(6,01-12,3)	7,70(4,92-12,8)	0,004
Albumin (g/dL)	3,41±0,56	3,53±0,27	0,946
Urea(g/dL)	38,66(26-73)	37,42(23-60)	1,000
Creatinine (g/dL)	0,95(0,73-2,33)	0,92(0,69-1,63)	0,903
ALT (U/L)	22,57 (9-55)	34,3 (7-91)	0,272
Triglyceride (mg/dL)	225,6(63-721)	205,5(50-447)	0,882
Cholesterol(mg/dL)	191,7± 48,14	167,9± 44,2	0,101
HDL (High-density lipoprotein) (mg/dL)	32,90± 8,23	28,89± 6,61	0,162
LDL(Low-density lipoprotein) (mg/dL)	144(38,6-400)	128(21,6-400)	0,316
CK_MB(ng/mL)	8,42(0,8-93,6)	1,76(0-5,3)	0,022
Troponin_I(ng/mL)	3,17(0,001-40,3)	0,104(0,001-0,61)	0,037
LV end-diastolic diameter (cm) (LVDd)	4,63± 0,65	4,81± 0,39	0,472
LV end-systolic diameter (cm) (LVDs)	3,34± 0,62	2,96± 0,22	0,007
Interventricular septum (cm) (IVSd)	1,21(0,9-1,5)	1,12(0,8-1,9)	0,019
Fractional shortening (%)	28(14-33)	38(34-45)	<0,001
SCUBE 1 PLASMA (SERUM)* (ng/dL)	53,54(21,1-163)	59,87(10,4-290)	0,715
SCUBE 1 PERICARDIAL FLUID* (ng/dL)	58,47(21,7-285)	68,64(28,4-279)	0,291

FS: Left Ventricular Fractshortening, HCT: Hematocrit, PLT: Platelet, ALT: Alanin Aminotransferaz, RBC: Red Blood Cell, NLR: Neutrophil/Lymphocyte Ratio



**Figure 3.** Correlation between SCUBE-1 plasma and pericardial fluid levels.

It has gained a different dimension with the determination of SCUBE-1 in atherosclerotic plaques. According to Sonmez et al, SCUBE-1 has been shown to be useful in the differentiation of non- ST elevation myocardial infarct (NSTEMI) and non-cardiac chest pain (NCCP) patients (17). Similarly, increased plasma SCUBE-1 levels were shown in experimental mesenteric ischemia, acute coronary syndrome, and acute ischemic stroke (6, 12). On the contrary, it is stated in some studies that SCUBE-1 levels may not be very useful in the early diagnosis of acute ischemic stroke (18). With all its known properties, SCUBE-1 is one of the first

molecules thought to be effective on cardiac damage and cardiac remodeling. To the best of our knowledge, there are very few studies in the literature investigating the relationship between ventricular functions and SCUBE-1 (19).

**Table 3.** Correlation analyses between SCUBE-1 plasma /SCUBE-1 Pericardial Fluid levels and echocardiography measurements.

		Fractional shortening (FS)	LVDd	LVDs	IVSD	LAD	RAD
SCUBE-1 Plasma (ng/dL)	r- Values	0,149	0,122	-0,017	-0,112	-0,035	-0,263
	p- Values	0,359	0,453	0,916	0,493	0,835	0,291
SCUBE-1 Pericardial Fluid (ng/dL)	r- Values	0,164	0,150	-0,006	-0,177	-0,038	-0,260
	p- Values	0,313	0,355	0,970	0,276	0,821	0,296

IVSD: interventricular septum at end diastole  
 LVDd: Left ventricular internal dimensions at end diastole  
 LVDs: Left ventricular internal dimensions at end systole  
 LAD: Left atrial dimensions  
 RAD: Right atrial dimensions

Ventricular dysfunction caused by endothelial dysfunction and myocardial damage causes pericardial fluid increase. Although not fully understood, the increase in pericardial fluid is thought to be associated with raised right atrial pressures, which cannot be prevented in patients with low ejection fraction (20). It has been shown that some biomarkers increased serum and pericardial fluid in patients

with left ventricular diastolic dysfunction (21-23). We studied SCUBE-1 levels both plasma and pericardial fluid samples. To our knowledge, this is the first (albeit preliminary) study to investigate the SCUBE-1 levels in pericardial fluid. In our study, SCUBE-1 (in both plasma and pericardial fluid samples) levels did not differ in patients with left ventricular dysfunction. Similar findings are supported by a recent study in renal transplant patients (19). There may be several reasons for this. The first is that SCUBE-1 was shown to increase in acute ischemic events, especially in the first 6 hours (6), and the patient group included in our study did not have acute ischemic conditions. Secondly, SCUBE-1 has been shown in atherosclerotic plaque formation but it shows its main activity through activated platelets, platelet adhesion and agglutination. The role of SCUBE-1 in the atherosclerosis process still remains unclear (24). In addition, SCUBE-1 is expressed only in endothelial cells and platelets in humans. In contrast, SCUBE-2, another member of the SCUBE family, is expressed in many tissues, including cardiovascular tissues, and is thought to have higher cardiovascular activity (25). The fact that SCUBE-1 is not expressed in cardiac tissues may explain that it has no effect on cardiac dysfunction and cardiac remodeling and does not significantly increase in plasma and pericardial fluid. There are some limitations to this study. The first one is the low number of patients participating in our research. Secondly, healthy adult groups were not included in the study for comparison of plasma SCUBE-1 levels, and last but not least, SCUBE-1 levels could not be investigated histopathologically on pericardial tissue samples.

### Conclusion

Our study showed that plasma and pericardial fluid levels of SCUBE-1, which is associated with endothelial dysfunction, had no effect on left ventricular dysfunction. Known cardiac biomarkers and inflammatory markers were thought to be more effective than SCUBE-1 on left ventricular functions. Further studies on the SCUBE gene family will increase our knowledge and explain the functions of these molecules more clearly.

**Ethical Approval:** This study was approved by the Dicle University Medical Faculty Ethics Committee For Noninterventional Studies (Meeting number: 25.02.2013/28)

### Author Contributions:

Concept: N.K., O.K.

Literature Review: N.K., O.K., S.D.

Design : N.K., O.K., S.D.

Data acquisition: N.K., O.K., O.G., İ.K.

Analysis and interpretation: N.K., O.K., S.D., C.Y., A.Ç.

Writing manuscript: N.K., O.K.

Critical revision of manuscript: O.K., S.D.

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

### References

1. Javanmard SH, Nematbakhsh M, Sanei MH. Early prevention by L-Arginine attenuates coronary atherosclerosis in a model of hypercholesterolemic animals; no positive results for treatment. *Nutr Metab (Lond)*. 2009; 6:13. doi: 10.1186/1743-7075-6-13.
2. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl 1): III27-32. doi:10.1161/01. CIR. 0000131515.03336.f8.
3. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem*. 2008; 283(18):12478-88. doi: 10.1074/jbc.M705872200.
4. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, P Siggers, T J Hulsebos, R Arkell et al. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics*. 2000; 70(1):74-81. doi:10.1006/geno.2000.6370.
5. Yang RB, Ng Domingos CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem*. 2002; 277(48):46364-73. doi: 10.1074/jbc.M207410200.
6. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(22):2173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.060.
7. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res*. 2006; 71(3):486-95. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.04.010.
8. G de Simone, R B Devereux, M J Roman, A Ganau, P S Saba, M H Alderman, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23(6):1444-51. doi: 10.1016/0735-1097(94)90390-5.
9. Lang RM, Goldstein SA, Kronzon I, Khanderia BK, Mor-Avi V. ASE's Comprehensive Echocardiography. 2nd Edition. Elsevier. 2016. p.p113. 113–138. ISBN : 9780323698306
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
11. Orvin K, Herzberg H, Golovchiner G, Kadmon E, Omelchenko A, et al. Relation of Left Ventricular Fractional Shortening to Need for Permanent Pacemaker After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*. 2018; 122(5):833-837. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.05.029.
12. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med*. 2013; 20(3):257-64. doi: 10.1111/acem.12096.
13. Icel E, Icel A, Mertoglu C, Tasli NG, Karakurt Y, Ucak T, et

- al. Serum SCUBE-1 levels in patients with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2020; 40(4):859-865. doi: 10.1007/s10792-019-01249-8.
14. Gündüz I, Batmaz I, Bozan T, Ekinci A, Cevik R. The relationship of serum SCUBE-1, -2 and -3 levels with clinical findings and ultrasonographic skin thickness in systemic sclerosis patients. *Int J Rheum Dis*. 2020; 23(4):526-531. doi: 10.1111/1756-185X.13798.
  15. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1--a new scoop in vascular biology? *Cardiovasc Res*. 2006; 71(3):414-5. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.06.005.
  16. Etli M, Karahan O. Serum SCUBE-1 levels can predict endothelial dysfunction in healthy young adults. *Turkish Journal of Vascular Surgery*. 2019; 28(1):31-35. doi: 10.9739/tjvs.2019.299
  17. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, Civelek C, Yilmaz C, Ozer OF, et al. The diagnostic role of signal peptide-C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(1):21-4. doi: 10.1016/j.ajem.2014.09.047.
  18. Mücahit G, Süha T, Aynur S, Sümer A, Menteşe A, Türedi S, et al. The diagnostic value of SCUBE1 levels in acute ischemic Stroke. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem]*. 2014; 39 (1);107-112. doi: 10.5505/tjb.2014.43534
  19. Ayan H, Akilli R, Kaya B, Paydas S, Kara E, Cureoglu A. Relationship Between SCUBE1 Levels and Echocardiography and Electrocardiography Findings and Epicardial Adipose Tissue/Carotid Intima-Media Thickness in Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Exp Clin Transplant*. 2019; 17 (Suppl 1):181-187. doi: 10.6002/ect.ME-SOT2018.P58.
  20. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(7):1214-9. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01744-8.
  21. Watanabe M, Kawaguchi S, Nakahara H, Hachimaru T. The roles of natriuretic peptides in pericardial fluid in patients with heart failure. *Clin Cardiol*. 2009; 32(3):159-63. doi:10.1002/clc.20306.
  22. Guclu O, Karahan O, Karabacak M, Yuksel V, Huseyin S, Mavitas B. Evaluation of Pericardial Fluid CType Natriuretic Peptide Levels in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2017; 65(4):311-314. doi: 10.1055/s-0036-1579626.
  23. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Kamikodai Y, et al. Postmortem cardiac troponin t levels in the blood and pericardial fluid. Part 2: Analysis for application in the diagnosis of sudden cardiac death with regard to pathology. *Leg Med (Tokyo)*. 2006; 8(2):94-101. doi: 10.1016/j.legalmed.2005.10.003.
  24. Ali H, Emoto N, Yagi K, Vignon-Zellweger N, Nakayama K, Hatakeyama K, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein, SCUBE2, in the development and progression of atherosclerosis. *Kobe J Med Sci*. 2013; 59(4):E122-31. PMID: 24598273
  25. Xavier GM, Cobourne MT. SCUBE2 expression extends beyond the central nervous system during mouse development. *J Mol Histol*. 2011; 42(5):383-91. doi: 10.1007/s10735-011-9341-7.

# Pediyatrik Gastrointestinal Endoskopi Uygulamasında Anestezi Deneyimlerimiz: Retrospektif Çalışma

## Our Anesthesia Experience in Pediatric Gastrointestinal Endoscopy Application: Retrospective Study

Mehmet DURAN<sup>1</sup>, Mehmet TEPE<sup>1</sup>, Mevlüt DOĞUKAN<sup>1</sup>, Fadime TOSUN<sup>1</sup>, Aykut DİREKÇİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye.

### Öz.

**Amaç:** Son yıllarda artan pediyatrik gastrointestinal endoskopi uygulamasında hasta konforu ve işlemin daha kolay uygulanabilmesi açısından derin sedasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız ketamin ve propofol kombinasyonunun pediyatrik gastrointestinal endoskopide etkinliğini araştırmaktır.

**Materyal ve metod:** Aralık 2017 ve Mart 2019 tarihleri arasında pediyatrik gastrointestinal endoskopi sırasında ketamin ve propofol kombinasyonu ile sedoanaljezi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, endikasyonları, ek ilaç ihtiyacı, komorbid durumlar, işlemin endikasyonları, meydana gelen komplikasyonlar, işlem süresi, derlenme süresi ve işlem sonrası bekleme süresi kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 202 erkek, 195 kadın toplam 397 hasta dahil edildi. Ortalama yaşları 9.22±4.72 idi. Vakaların endoskopik ön tanıları incelendiğinde, en yüksek oranda (%53.4) karın ağrısı, ikinci olarak çölyak hastalığı ön tanısı (%15.3) ile alındığı dosya taramasından anlaşıldı. Vakaların işlem süresi 19.77±8.48, derlenme süresi 10.3±3.83 ve işlem sonrası bekleme süresi 17.41±4.19 olarak tespit edildi. Hastaların %20.7'sinde ek propofol ihtiyacı olmuştur. Vakaların, %3.3'ünde (13 vaka) komplikasyon görülmüştür.

**Sonuç:** Yaptığımız retrospektif incelemede, 397 hastada propofol ve ketamin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde sedasyon sağlanmış olup düşük komplikasyon oranları tespit edilmiştir. Bu nedenle pediyatrik gastrointestinal endoskopi uygulamalarında propofol ve ketamin kombinasyonunun güvenle uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Pediyatrik gastrointestinal endoskopi, Sedasyon, Propofol, Ketamin

### Abstract

**Background:** In the practice of pediatric gastrointestinal endoscopy, which has increased in recent years, deep sedation is needed for patient comfort and easier application of the procedure. Our aim in this study is to investigate the efficacy of ketamine and propofol combination in pediatric gastrointestinal endoscopy.

**Materials and Methods:** Patients who was applied sedoanalgesia with a combination of ketamine and propofol for pediatric gastrointestinal endoscopy between December 2017 and March 2019, were screened. The patients' age, gender, need for additional medication, comorbid conditions, indications of the procedure, complications, duration of the procedure, recovery time and waiting period after the procedure were recorded.

**Results:** A total of 397 patients, 202 male and 195 female, were included in the study. Their mean age was 9.22±4.72 years. When the endoscopic prediagnoses of the cases were examined, the highest rate (53.4%) was abdominal pain and the second prediagnosis of celiac disease (15.3%) was found. The duration of the procedure was 19.77±8.48, the recovery period was 10.3±3.83 and the waiting time after the procedure was 17.41±4.19. Additional propofol was needed in 20.7% of the patients. Complications were seen in 3.3% (13 cases) of cases.

**Conclusion:** In our retrospective review, sedation was successfully achieved with the combination of propofol and ketamine in 397 patients, and low complication rates were detected. Therefore, we think that the combination of propofol and ketamine can be safely applied in pediatric gastrointestinal endoscopy applications.

**Keywords:** Pediatric gastrointestinal endoscopy, Sedation, Propofol, Ketamine

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet DURAN

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim  
Dalı, Adıyaman, Türkiye.

e-mail: md021979@hotmail.com

### Geliş tarihi / Received:

22.09.2021

### Kabul tarihi / Accepted:

10.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.998930

## Giriş

Çocukluk çağında gerçekleştirilen gastrointestinal endoskopi (GE) işlemi son yıllarda önemli ölçüde artmış ve pediatrik gastrointestinal hastalıkların tanısı ve tedavisinde, yaygın hale gelmiştir (1). GE çeşitli endikasyonlarla yapılmaktadır. Daha önceleri sıklıkla özofagusta daralma, yabancı cismin bulunması ve çıkarılması, özofagus varisi tanısı ve tedavisi, perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) açılması ve kalın barsak poliplerinin çıkarılması iken günümüzde en sık karın ağrısı, gastrit ve çölyak gibi hastalıklarda uygulanmaktadır (2,3).

Küçük çocuklar, genellikle anlamadıkları prosedürler sırasında işbirliği yapmayabilirler. Ayrıca, amaçlanan sedasyon yeterli değilse, ebeveynlerinden ayrılmanın neden olduğu psikolojik travma ve prosedür sırasında ağrı yaşama olasılıkları daha yüksektir. Pediatrik endoskopi, manyetik rezonans görüntüleme veya elektroensefalografiden farklı olarak, genellikle analjezik ilaçların kullanılmasını gerektiren ağırlı bir prosedürdür. Pediatrik hastalarda işlem konforu ve hastanın ajitasyonu açısından derin sedasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle hasta işlemde uyum göstermezse, komplikasyon riski artar (4-6). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) pediatrik GE için genel anestezi (GA) veya GA yoksa derin sedasyon önermektedir (6). İntravenöz (İV) sedasyonun etkisinin hızlı başlangıçlı, titre edilebilir olması ve GA'ye göre daha kısa uyanma süresi avantajlarına sahiptir. Ayrıca, daha az bulantı ve kusma, sekresyon kontrolü ve öğürme refleksinin azalması gibi avantajları da vardır (7).

Pediyatrik sedasyon için kullanılan ilaç kombinasyonları ketamin, propofol, midazolam, fentanil ve petidindir (8). Propofol en sık kullanılan ajan olmakla birlikte temel avantajları, hızlı anestezi indüksiyonu ve düşük dozlarda kardiyovasküler parametrelerin iyi korunmasıdır. Böylece sedasyon sorunsuzca sürdürülebilmektedir (9).

Bu çalışmadaki amacımız; pediatrik gastrointestinal endoskopi girişimi nedeniyle ketamin ve propofol uygulanan hastalarda, bu kombinasyonun etkinliğini literatür eşliğinde tartışmaktır.

## Materyal ve Metod

Çalışmamız Yerel Etik Kuruldan (Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tarih 16/04/2019 Karar sayısı:2019/3-25) onay alındıktan sonra 1 Aralık 2017 ve 1 Mart 2019 tarihleri arasında, Pediyatrik Gastroenteroloji Kliniği tarafından gastrointestinal endoskopide anestezi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Ameliyathane ve yoğun bakım ünitesinde yapılan endoskopik incelemeler, propofol ve ketamin dışında başka sedatif ilaç kullanılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalar işlem öncesi preoperatif anestezi polikliniğinde değerlendirilmiştir.

İşlem esnasında demografik veriler, ASA, GE endikasyonları, uygulamada kullanılan ilaçlar, meydana gelen komplikasyonlar, işlem süresi, derlenme süresi ve işlem

sonrası bekleme süresi kaydedildi. İşlem süresi, endoskobun ağız boşluğundan veya anüsten geçmesinden çıkarılmasına kadar geçen süre olarak kaydedildi. Derlenme süresi, bilişsel parametreler olarak göz açma, sözlü yanıt ve yönelim düzelmesi kontrol edilerek belirlenmektedir. Hastalara işlem öncesi İV yola kanül konularak 4 cc/kg/saat hızla uygun mayi gönderildi.

Midazolam İV yol ile 0.03 mg/kg verildikten sonra, hastalar işlem masasına alındılar. Non-invaziv kan basıncı, pulse oksimetre, EKG monitorizasyonu yapıldı. 2 lt/dk nazal oksijen verildi. Hastaya pozisyon verildi. Sonra sedasyon için hastalara 1 mg/kg propofol ve 0.5 mg/kg ketamin İV yol ile verildikten sonra işleme başlandı. İşleme tepki veren hastalara 0.5mg/kg propofol ilave doz olarak eklendi. İşlem sırasında periferik oksijen saturasyonunun %92 ve daha aşağı değerlere düşüşü hipoksi olarak değerlendirildi. Kalp tepe atımının yaşa göre belirlenmiş fizyolojik değerlerinin altına düşmesi bradikardi olarak belirlendi.

**İstatistiksel analiz:** Katılımcıların demografik değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapma değerleri betimsel istatistikler olarak sunulmuştur. Tablolarda sürekli değişkenler için; en düşük ve en yüksek değerler, ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenler için ise, sayı ve yüzde değerleri rapor edilmiştir. Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.

## Bulgular

Bu çalışmanın örneklemini yaşları 1 ile 17 arasında değişen (Ort.= 9.22±4.72) 202'si (%50.9) erkek, 195'i (%49.1) kadın olmak üzere 397 vakadan oluşturuldu. Vakaların cinsiyetlere göre dağılım oranları, ASA değerleri, ek doz ilaç ihtiyacı, komplikasyonlar Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Cinsiyet, ASA\* Sınıflandırması, komplikasyonlar, ek doz ilaç ihtiyacının gösterimi

Değişkenler	n	%	
Cinsiyet	Erkek	202	50.9
	Kadın	195	49.1
ASA* Sınıflandırması	1	337	84.8
	2	60	15.2
Komplikasyon	Var	13	3.3
	Yok	384	96.7
Ek doz	Var	82	20.7
	Yok	315	79.3

\*Amerikan Anestezi Derneği

Vakaların, % 3.3'ünde (13 vaka) komplikasyon görülmüştür. 9 hastada hipoksi, 4 hastada bradikardi görüldü. Hipoksi görülen hastalar, maske ile oksijen verilerek normale döndürüldü. Bradikardi gelişen 1 hastaya ise 0.01 mg/kg atropin verilerek tedavi edildi. Vakaların %75.06'üne endoskopi, % 13'üne kolonoskopi, % 10'unda ise endoskopi-kolonoskopi, PEG açılması işlemi yapıldı.

Yapılan işlemler ve işlemlerin oranları Tablo 2’de sunulmuştur. Vakaların endoskopi endikasyonları incelendiğinde, en yüksek oranda (%53.4) karın ağrısı olduğu, sonrasında çölyak hastalığı şüphesinin (%15.3) olduğu görülmüştür (Tablo 3). Vakaların yaş, ağırlık, işlem süresi, derlenme süresi ve işlem sonrası bekleme süresine ilişkin en düşük ve en yüksek değerler, ortalamaları ve standart sapmaları incelenmiştir (Tablo 4).

**Tablo 2.** Vakalara yapılan işlemlerin oranları

İşlemler	n	%
Endoskopi	298	75.1
Kolonoskopi	52	13.1
Endoskopi + Kolonoskopi	40	10
PEG*	7	1.7
Toplam	397	100

\*PEG: perkütan endoskopik gastrotomi

**Tablo 3.** Vakaların endoskopi endikasyon oranları

Tanımlar	n	%
Karın ağrısı	212	53.4
Çölyak şüphesi	61	15.3
İshal	29	7.3
GIS* kanaması	32	8
İrritabl Barsak Hastalığı	27	6.8
Yabancı cisim	16	4
Diğer	18	4.5
Toplam	397	100

\*Gastrointestinal sistem

**Tablo 4.** Vakaların yaş, ağırlık, işlem süresi, derlenme süresi ve işlem sonrası bekleme süresine ilişkin betimsel istatistikler

Değişkenler	n	En Düşük	En Yüksek	Ort.- Std. Sp
Yaş (yıl)	397	1	17	9.22±4.72
Ağırlık (kg)	397	7	78	31.99±18.50
İşlem Süresi (dakika)	397	5	42	19.77±8.48
Derlenme Süresi (dakika)	397	3	20	10.3±3.83
İşlem sonrası bekleme Süresi (dakika)	397	10	25	17.41±4.19

## Tartışma

Gastrointestinal sistemin endoskopisi, özofagustan terminal ileuma kadar mukozalarının incelenmesine imkan sağlayarak, bu bölgelerdeki hastalıkların tanısında ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır(10).

Gastrointestinal sistem endoskopisi ameliyathanede GA verilerek yapılabileceği gibi; ameliyathane dışında anestezi ilaçlarla sedasyon sağlanarak endoskopi ünitesinde de yapılmaktadır (11). Gastrointestinal sistem endoskopisinde İV sedasyon çok sık kullanılmaktadır. Bunun en önemli nedeni hızlı sirkülasyon, düşük maliyetle uygulanabilir olması, daha az personel ile uygulanabilmesidir (12). Endoskopi gibi pediatrik GE prosedürlerinin başarılı bir şekilde uygulanması için hem psikolojik olarak rahat olması, hemde bedensel olarak önemli ölçüde hareketsiz-

leştirilmesi şarttır (13). Ancak çocuklarda endoskopi işlemi için hangi ilaçlarla endoskopi sağlanacağı konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır. (14,15)

Benzodiazepinler, anksiyolitik ve amnezik etkileri nedeniyle diğer anesteziiklerle kombine edilerek sıkça kullanılmaktadır (12).

Propofolde giderek artan sıklıkta endoskopi girişimlerinde sedasyon amaçlı tercih edilmektedir (15). Propofolün etkisinin geri dönmesi oldukça hızlıdır, işlem sonrası dönemde erken taburculuğu kolaylaştırır. Ajitasyon, bulantı veya kusma gibi komplikasyonlar daha az görülür (9). Propofolün bu olumlu etkisi, onu GE için popüler bir anesteziik ajan haline getirmiştir. Bununla birlikte, endoskopi yapılan çocuklarda propofol ile ilgili güvenlik verileri eksiktir ve solunum depresyonu ve kardiyovasküler dengesizliği indüklemeye potansiyeli nedeniyle endişeleri artmıştır (12). Kaddu ve ark.(17) tarafından yapılan bir çalışmada üst gastrointestinal sistem endoskopisi için propofol verilen pediatrik hastaların %20’sinin geçici apne yaşadığını bildirmişlerdir. Ketamin, analjezik özelliklere sahiptir ve sempatik stimülasyon yoluyla kan basıncı stabilitesini destekler, propofol-ketamin kombinasyonu daha stabil hemodinami ve derin sedasyon sağlar (18,19).

Tosun ve ark. (19) propofol + ketamin kombinasyonunu, propofol + fentanil kombinasyonu ile karşılaştırdıkları çalışmada her iki kombinasyonda eşit derecede etkili sedasyon ve benzer düşük düzeyde hafif solunum sıkıntıları olduğunu tespit etmişlerdir. Ketamin kullanımının, daha iyi bir endoskop yerleştirme toleransı, ancak daha fazla öksürük, kusma, baş dönmesi ve diplopi insidansı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Yaptığımız çalışmada propofol ile birlikte, düşük doz ketamin kullanmamız yeterli seviyede derinlik sağlamış ve hastaların %79’u ilave propofole ihtiyaç duymamıştır. Bu durumun ketaminin düşük doz kullanımına ve propofolün olumlu etkilerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Ament ve ark.(20) tarafından 5840 pediatrik olguda yapılan endoskopik işleminde %3.7 oranında komplikasyon bildirmişlerdir. Martinez ve ark. (15) tarafından 154 çocuk vakada yapılmış çalışmada, vakaların %9’unda hipoksi bildirilmiştir. Bu vakaların tamamı oksijen desteği ile normale dönmüştür. Ketamin ve midazolam ile meperidin ve midazolamın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise ketamin ve midazolam kullanılan vakalarda daha düşük oranda hipoksi görüldüğü bildirilmiştir (21). Soyalp ve ark. Tarafından yapılan çalışmada daha çok propofol-midazolam kombinasyonu kullanılmış olup, %5.5 komplikasyon oranı bildirilmiştir (22). Yaptığımız çalışmada hastaların %3.3’ünde komplikasyon görülmüş ve bu hastaların 9 tanesinde oksijen desteği verilerek normal oksijen seviyelerine geldiği tespit edilmiştir. Dört hastada ise bradikardi gelişmiş ve 0.01 mg/kg dozda atropin verilerek tedavi edilmiştir.

Koh ve ark.(23) Çocuk hastanesi endoskopi ünitesinde 4 yıl süreyle endoskopi yapılan hastaları retrospektif olarak incelenmiş; işlemlerin %68’i tek başına özofago-gastro-



duodenoskopi, %30'ü kolonoskopi veya kolonoskopi ve özofago-gastro-duodenoskopi, %2'si ise diğer prosedür kombinasyonları şeklinde belirtilmişlerdir. Yine endoskopi endikasyonları incelendiğinde %40 abdominal ağrı, %12 reflü ve kusma, %14 GİS kanaması, %34 diğer (ishal, ülseratif kolit vs.) olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada ise vakaların %75.1'i endoskopi, %13.1'i kolonoskopi, %10'da ise endoskopi ve kolonoskopidir. Endoskopi endikasyonları ise; %53.4 oranında karın ağrısı ve %15.3 Çölyak şüphesi, %7.3 oranında ise ishal olduğu görülmüştür. Kohl ve ark. (23) yine aynı çalışmada ortalama anestezi süresini EGD (özofago-gastro-duodenoskopi) için 38 dakika, kolonoskopi için 55, EGD + kolonoskopi için 66 dakika ve EGD ile diğer prosedürler için 48 dakika olarak bildirmiştir. Ortalama derlenme süresi 36 dakika (10-130 dakika) olarak belirtilmiştir. Yang ve ark. (24) yaptığı çalışmada derlenme süresini üst GE 23.8 dk. kolonoskopide 28 dk. olarak bulmuşlardır. Schmitz ve ark. (25) tarafından yürütülen MRI sonrası derlenme süresine ilişkin bir çalışmanın sonuçları, düşük doz propofol ile ketamin kullanan hastalarda yüksek dozda propofol ile sedasyon sağlanan gruptan daha kısa süreliydi. Yaptığımız çalışmada ise derlenme süresi 10.3 dakika (3-20dakika) olarak tespit edilmiş olup, diğer çalışmalardan daha kısadır. Derlenme süremizin kısa olmasını düşük doz propofol ve ketamin kombinasyonuna bağlıyoruz.

Motamed ve ark.(26) 150 çocuk hastada yapılan çalışmasında olguları üç gruba ayırmışlardır. 1. Gruba plasebo-midazolam, 2. Gruba midazolam-ketamin ve 3. Gruba da midazolam-fentanil verilerek sedasyon sağlanmıştır. Sedasyonun yetersizliğine bağlı başarısız işlem oranları gruplar arasında sırasıyla %10.2, %8.0 ve %3.9 olarak bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada yetersiz sedasyona bağlı başarısız işlem görülmemiştir.

#### Çalışmanın sınırlılıkları

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardı; ilki verilerin retrospektif olarak elde edilmiş olması, ikincisi hastanemizdeki pediatrik endoskopi ünitesi açıldıktan hemen sonraki ilk vakalar incelenmiştir. Eksikler ve bazı deneyimler bu hastalarla beraber elde edilmiştir. İleriki çalışmalarda sedasyon için farklı ilaç kombinasyonları ile karşılaştırılabilir.

#### Sonuç

Çocuklarda propofol ve ketamin kombinasyonu ile sedasyon pediatrik GE de güvenle uygulanabilir.

**Etik onam:** Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onayı alındı (Tarih 16/04/2019; Karar sayısı:2019/3-25).

#### Yazar Katkıları:

Konsept: M.D.,M.D.,M.T.,F.T.,A.D.

Literatür Tarama: M.T.,F.T.,A.D.,M.T.

Tasarım: M.D.,M.D.,F.T.

Veri toplama: M.D.,M.D.,M.T.,A.D.

Analiz ve yorum: M.D.,M.D.,M.T.

Makale yazımı: M.D.,M.T.,A.D.

Eleştirel incelenmesi: F.T.,A.D.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.





#### Kaynaklar

1. Friedt M, Welsch S. An update on pediatric endoscopy. Eur J Med Res. 2013 Jul 25;18(1):24. doi: 10.1186/2047-783X-18-24. PMID: 23885793; PMCID: PMC3751043.
2. Franciosi JP, Fiorino K, Ruchelli E, Shults J, Spergel J, et al. Changing indications for upper endoscopy in children during a 20-year period. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Oct;51(4):443-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181d67bee. PMID: 20562722; PMCID: PMC2946469.
3. Isik IA, İyilikçi L, Ozturk Y, Adıyaman E. Sedation Practice Outside the Operating Room for Pediatric Gastrointestinal Endoscopy. Indian Pediatr. 2015 Nov;52(11):989-90. doi: 10.1007/s13312-015-0761-4. PMID: 26615354.
4. American Academy of Pediatrics; American Academy of Pediatric Dentistry, Coté CJ, Wilson S; Work Group on Sedation. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. Pediatrics. 2006 Dec;118(6):2587-602. doi: 10.1542/peds.2006-2780. PMID: 17142550.
5. Lightdale JR, Liu QY, Sahn B, Troendle DM, Thomson M, Fishman DS; NASPGHAN Endoscopy and Procedures Committee. Pediatric Endoscopy and High-risk Patients: A Clinical Report From the NASPGHAN Endoscopy Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 Apr;68(4):595-606.
6. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Guideline Executive summary. Endoscopy. 2017 Jan;49(1):83-91. doi: 10.1055/s-0042-111002. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27617420.
7. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. Lancet. 2006 Mar 4;367(9512):766-80. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68230-5. PMID: 16517277.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guideline 58: safe sedation of children undergoing diagnostic and therapeutic procedures. Paediatr Anaesth. 2008 Jan;18(1):11-2. doi: 10.1111/j.1460-9592.2007.02405.x. PMID: 18095959.
9. Apfelbaum JL, Grasele TH, Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, et al. The initial clinical experience of 1819 physicians in maintaining anesthesia with propofol: characteristics associated with prolonged time to awakening. Anesth Analg. 1993 Oct;77(4 Suppl):S10-4. PMID: 8214691.
10. Nguyen VX, Le Nguyen VT, Nguyen CC. Appropriate use of endoscopy in the diagnosis and treatment of gastrointestinal diseases: up-to-date indications for primary care providers. Int J Gen Med. 2010 Nov 1;3:345-57. doi: 10.2147/IJGM.S14555. PMID: 21116340; PMCID: PMC2990396.
11. Lightdale JR, Mahoney LB, Schwarz SM, Liacouras CA. Methods of sedation in pediatric endoscopy: a survey of NASPGHAN members. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Oct;45(4):500-2. doi: 10.1097/MPG.0b013e3180691168. PMID: 18030225.
12. Fredette ME, Lightdale JR. Endoscopic sedation in pediatric practice. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2008 Oct;18(4):739-51, ix. doi: 10.1016/j.giec.2008.06.006. PMID: 18922412.
13. Khalila A, Shavit I, Shaoul R. Propofol Sedation by Pediatric Gastroenterologists for Endoscopic Procedures: A Retrospective

- Analysis. *Front Pediatr.* 2019 Mar 26;7:98. doi: 10.3389/fped.2019.00098. PMID: 30972312; PMCID: PMC6445344.
14. Amornytin S, Aanpreung P, Prakarnrattana U, Chalayonnavin W, Chatchawankitkul S, Srikureja W. Experience of intravenous sedation for pediatric gastrointestinal endoscopy in a large tertiary referral center in a developing country. *Paediatr Anaesth.* 2009 Aug;19(8):784-91. doi: 10.1111/j.1460-9592.2009.03063.x. PMID: 19624366.
15. Martinez JL, Sutters KA, Waite S, Davis J, Medina E, Montano N, et al. A comparison of oral diazepam versus midazolam, administered with intravenous meperidine, as premedication to sedation for pediatric endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Jul;35(1):51-8. doi: 10.1097/00005176-200207000-00012. PMID: 12142810.
16. Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN, Benson AA, Miller KM, Durkalski V, et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol.* 2006 May;101(5):967-74. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00500.x. PMID: 16573781.
17. Kaddu R, Bhattacharya D, Metriyakool K, Thomas R, Tolia V. Propofol compared with general anesthesia for pediatric GI endoscopy: is propofol better? *Gastrointest Endosc.* 2002 Jan;55(1):27-32. doi: 10.1067/mge.2002.120386. PMID: 11756910.
18. Green SM, Klooster M, Harris T, Lynch EL, Rothrock SG. Ketamine sedation for pediatric gastroenterology procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Jan;32(1):26-33. doi: 10.1097/00005176-200101000-00010. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Feb;32(2):234. PMID: 11176320.
19. Tosun Z, Aksu R, Guler G, Esmoğlu A, Akin A, Aslan D, et al. Propofol-ketamine vs propofol-fentanyl for sedation during pediatric upper gastrointestinal endoscopy. *Paediatr Anaesth.* 2007 Oct;17(10):983-8. doi: 10.1111/j.1460-9592.2007.02206.x. PMID: 17767636.
20. Ament ME. Prospective study of risks of complication in 6,424 procedures in pediatric gastroenterology. *Pediatr Res* 1981;15:524.
21. Gilger MA, Spearman RS, Dietrich CL, Spearman G, Wilsey MJ Jr, Zayat MN. Safety and effectiveness of ketamine as a sedative agent for pediatric GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004 May;59(6):659-63. doi: 10.1016/s0016-5107(04)00180-4. PMID: 15114309.
22. Soyalp C, Yüzkat N. "Pediatrik hastalarda ameliyathane dışı anestezi uygulamalarımız: Retrospektif çalışma." *Van Tıp Dergisi* 26.2 (2019): 248-253
23. Koh JL, Black DD, Leatherman IK, Harrison RD, Schmitz ML. Experience with an anesthesiologist interventional model for endoscopy in a pediatric hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(3):314-8.
24. Yang SM, Yi DY, Choi GJ, Lim IS, Chae SA, Yun SW, et al. Effects of Sedation Performed by an Anesthesiologist on Pediatric Endoscopy: a Single-Center Retrospective Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020 Jun 1;35(21):e183.
25. Schmitz A, Weiss M, Kellenberger C, O'Gorman Tuura R, Klaghofer R, Scheer I, et al. Sedation for magnetic resonance imaging using propofol with or without ketamine at induction in pediatrics-A prospective randomized double-blinded study. *Paediatr Anaesth.* 2018 Mar;28(3):264-274.
26. Motamed F, Aminpour Y, Hashemian H, Soltani AE, Najafi M, Farahmand F. Midazolam-ketamine combination for moderate sedation in upper GI endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*

# Effect of N Acetylcystein and Methylprednisolone on Acute Pancreatitis and Lung Complications in Experimental Acute Pancreatitis Model

## Deneyisel Akut Pankreatit Modelinde N Asetilsistein İle Metilprednisolon'un Akut Pankreatit ve Akciğer Komplikasyonları Üzerine Etkisi

Hasan ELKAN<sup>1</sup> , Hüsni SÖNMEZ<sup>2</sup>, Figen DORAN<sup>3</sup>, Besim ÖZAYKAN<sup>4</sup>,  
AtılğanTolga AKÇAM<sup>2</sup> , İsmail Cem ERAY<sup>2</sup> , Orçun YALAV<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Harran University Medical Faculty, Department of General Surgery, Sanliurfa, Turkey

<sup>2</sup> Çukurova University Medical Faculty, Department of General Surgery, Adana, Turkey

<sup>3</sup> Çukurova University Medical Faculty, Department of Pathology, Adana, Turkey

<sup>4</sup> Çukurova University Medical Faculty, Department of Physiology, Adana, Turkey

**Background:** This study aims to determine N-acetyl cysteine (NAC) and methylprednisolone effects on the lung and pancreas in an experimental acute pancreatitis model.

**Materials and Methods:** A total of 64 male Wistar albino rats weighing 175-240 g were included in the study. Four groups of an equal number of rats (n=16) were formed. For the control group, 80 mcg/kg saline was injected into group 1. 80 mcg/kg cerulein was used to induce pancreatitis in groups 2, 3, and 4. Group 3 received NAC (1,000 mg/kg) and group 4 received methylprednisolone (5 mg/kg). Decapitation was applied to half of the groups after 7 hours (short term) and the other half after 24 hours (long term). Blood amylase and lipase values were examined. Edema in the pancreatic tissue was evaluated using the Schönberg scoring. Lung tissue was evaluated using scoring ranging from 0 to 3.

**Results:** Pancreatitis was successfully induced in all subjects in groups 2, 3, and 4. Amylase and lipase values of group 3 and group 4 were lower than group 2 in the short term (p <0.005). For short-term results, subjects given methylprednisolone and NAC exhibited better histopathological status in both pancreas and lungs (p = 0.001; p = 0.019, respectively). Only the pancreatic Schönberg score was significantly lower in the methylprednisolone treatment group (p = 0.0001).

**Conclusions:** Our study revealed that NAC and methylprednisolone have positive effects in the short term both biochemically and histopathologically in the treatment of acute pancreatitis and related respiratory complications.

**Key Words:** Acute pancreatitis, N-acetyl cysteine, Methylprednisolone

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışma, deneysel akut pankreatitte N-asetil sisteinin (NAC) ve metilprednizolonun, akciğer ve pankreas üzerindeki etkilerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya 175-240 gr ağırlığında toplam 64 adet erkek Wistar albino sıçan dahil edildi. Eşit sayıda sıçan (n = 16) olan dört grup oluşturuldu. Kontrol grubu için grup 1'e 80 mcg/kg salin enjekte edildi. Grup 2,3 ve 4'te pankreatiti indüklemek için 80 mcg/kg serulein kullanıldı. Grup 3'e NAC (1,000 mg/kg) ve Grup 4'e metilprednizolon (5 mg/kg) verildi. Grupların yarısına 7 saat sonra (kısa dönem), diğer yarısına 24 saat sonra (uzun dönem) dekapitasyon uygulandı. Kan amilaz ve lipaz değerleri incelendi. Pankreas dokusundaki ödem, Schönberg skorlaması kullanılarak değerlendirildi. Akciğer dokusu, 0 ila 3 arasında değişen puanlama kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup 2, 3 ve 4'te tüm deneklerde pankreatit başarıyla indüklendi. Grup 3 ve grup 4'ün amilaz ve lipaz değerleri grup 2'ye göre kısa dönemde daha düşüktü (p <0,005). Kısa dönem sonuçlar için, metilprednizolon ve NAC verilen denekler hem pankreasta hem de akciğerlerde daha iyi histopatolojik durum sergiledi (sırasıyla p = 0.001; p = 0.019). Uzun dönem sonuçlar için, metilprednizolon tedavi grupunda sadece pankreas Schönberg skoru anlamlı olarak daha düşüktü (p = 0.0001).

**Sonuç:** Çalışmamız, akut pankreatit ve buna bağlı solunumsal komplikasyonların tedavisinde NAC ve metilprednizolon hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak kısa vadede olumlu etkileri olduğu ortaya koymuştur.

**Anahtar kelimeler:** Akut pankreatit, N-asetil sistein, Metilprednizolon

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

**Dr. Hasan Elkan**  
Harran University Medical Faculty  
Department of General Surgery,  
Sanliurfa, Turkey

E-mail: dr\_elkan@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 22.08.2021

Accepted / Kabul tarihi: 19.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.985720

*Bu çalışma Dr. Hasan ELKAN'ın tıpta uzmanlık tezinden türetilmiştir.*

**Introduction**

Acute pancreatitis is an acute inflammation that develops with the leakage and activation of pancreatic enzymes into the pancreatic parenchyma, resulting in gland auto-digestion.

There have been sharp increases in acute pancreatitis incidence over the last 30 years worldwide (1). Overall mortality was reported approximately 5 percent, with mortality rates in patients with interstitial, necrotizing pancreatitis, 3 percent, and 17 percent, respectively (2). About one-third of patients with acute pancreatitis have pulmonary complications. Complications of the pulmonary system have been attributed to severe damage to the lung parenchyma caused by cytokines secreted during pancreatic inflammation (3). These cytokines increase the capillary permeability, leukocyte adherence, and extravasation, leading to the aggravation of acute pancreatitis and systemic complications. Reactive oxygen radicals are also an important factor in the formation and progression of acute pancreatitis and pulmonary complications (4). The antioxidant properties of N-acetyl cysteine and the anti-inflammatory effects of glucocorticoids are thought to be effective in treating acute pancreatitis (5,6). Corticosteroids, affect different cell types involved in inflammatory processes, inhibit the proliferation and function of macrophages and fibroblasts. Similarly, it shows anti-inflammatory activity by inhibiting both the production and release of cytokines such as IL-1, IL-6, TNF (tumor necrosis factor) alpha (7). They also affect the production of arachidonic acid metabolites and suppress the proinflammatory response in endothelial cells (8).

This study aimed to demonstrate the biochemical and histopathological effects of N-acetyl cysteine and methylprednisolone in experimental acute pancreatitis models.

**Materials and Methods**

A total of 64 male Wistar albino rats weighing between 175-240 g were included in the study. Four groups with an equal number of rats (n=16) were formed.

**Group 1:** For the control group, a total of 80 mcg/kg of saline was injected subcutaneously into 16 rats six times at 1-hour intervals.

**Group 2:** For the pancreatitis group, cerulein was injected subcutaneously six times (total dose 80ug/kg) to 16 rats at 1-hour intervals.

**Group 3:** Cerulein was injected subcutaneously six times (total dose 80 mcg/kg) to 16 rats at 1-hour intervals, and 1,000 mg/kg of N-acetylcysteine was injected intraperitoneally every one hour.

**Group 4:** Cerulein was injected subcutaneously six times (total dose 80 mcg/kg) to 16 rats at 1-hour intervals, and 5 milligrams/kg of methylprednisolone was injected twice at 1-hour intervals.

The groups were divided into two groups in equal numbers (n=8). Decapitation was applied to the first groups 7 hours after the first cerulein injection (short term).

In the other groups, decapitation was performed 24 hours after the first cerulein injection (long term).

**Biochemical Evaluation:** Approximately 4-5 cc of blood was taken from the neck vessels after decapitation from each rat, and the serum was separated by centrifugation at 3,500 Rpm at +4°C for 10 minutes. 0.5 cc of serum was put into Eppendorf tubes for amylase and lipase. Amylase and lipase levels were measured with the Roche Preanalytil modular System (DPP) device according to the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). The amylase and lipase values at the 7th hour were considered short-term results, while the results at the 24th hour were deemed to be long-term effects.

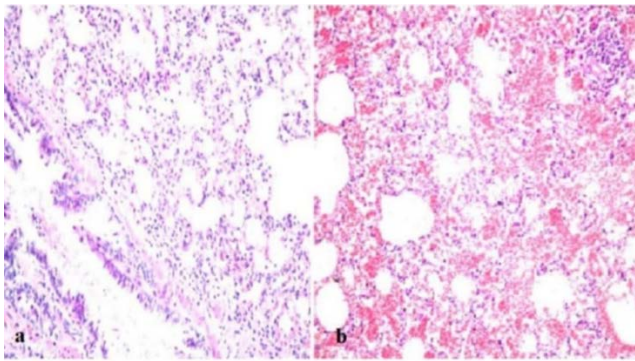
**Histopathological Evaluation:** Following decapitation, rats' pancreatic tissue and right lung lobe were removed for histopathological evaluation. For pancreatitis, histopathological findings of the groups were evaluated according to the Schönberg score (9) in terms of fat necrosis, interstitial edema, vascularization, and polymorphonuclear cell infiltration (Table 1, Figure 1). Lung damage, as defined by Balkan et al. (10) were evaluated considering hemorrhage in the lung tissue, edema, peribronchitis, and inflammation (Table 2, Figure 2).

**Table 1.** The scale used for histopathological evaluation of pancreatic tissue (Schönberg scoring)

Score	Edema	Vascularization	Inflammation	Necrosis
0	No	No	No	No
1	Diffuse enlargement of interlobular septa	Periductal (<%5)	Periductal	1-4 Necrotic cell
2	1 (+) Diffuse enlargement of interlobular septa	Focal (%5-20)	Intraparenchymal (<%50 interlobular)	5-10 Necrotic cell
3	2 (+) Diffuse enlargement of interlobular septa	Diffuse (%21-50)	Intraparenchymal (%51-75 Interlobular)	11-16 Necrotic cell
4	3 (+) Diffuse enlargement of interlobular septa	High (>%50)	Intraparenchymal (>%75 Interlobular)	>16 Necrotic cell

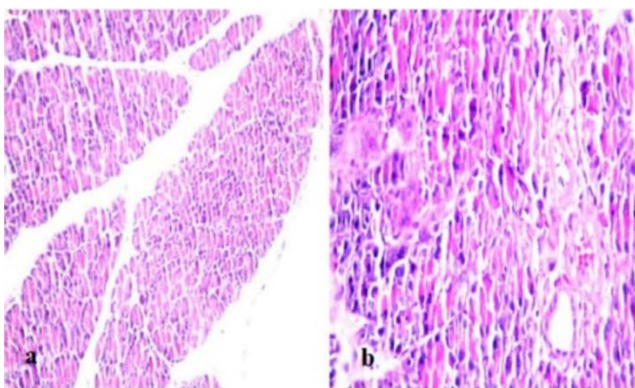
**Table 2.** The scale used for histopathological evaluation of lung tissue

Score	Edema	Haemorrhage	Inflammation	Peribronchitis
0	No	No	No	No
1	Weak	Weak	Weak	Weak
2	Middle	Middle	Middle	Middle
3	High	High	High	High



**Figure 1.** Histopathological examination of the pancreas (Staining with Hematoxylin and Eosin)

- a) Normal pancreatic tissue
- b) Histopathological view of acute pancreatitis (Polymorphonuclear leukocyte infiltration, edema, and necrose)



**Figure 2.** Histopathological examination of the lung (Staining with Hematoxylin and Eosin)

- a) Normal lung tissue
- b) Hemorrhage, edema, and peribronchial mononuclear cell infiltration in the lung

**Statistical Evaluation:** The Shapiro-Wilk normality test was used to verify data normality. The data's compliance to normal distribution was tested: t-test and one-way analysis of variance were used in independent groups in the analysis of continuous variables with normal distribution, whereas Mann Whitney U or Kruskal Wallis tests were used in the analysis of continuous variables that did not show normal distribution. Data were expressed as mean ± standard deviation, median (min-max). The value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Bonferroni correction was made in multiple comparisons, and  $p < 0.017$  was deemed significant ( $p < 0.10/n$ ;  $n$  = number of comparisons).

**Results**

In our study, pancreatitis was induced in all of 48 cases (Groups 2, 3, and 4) who received a subcutaneous injection of cerulein (total 80 mcg/kg) (100% success).

**Results of Amylase and Lipase Values**

The mean amylase and lipase values are given in table 3. The evaluation of the short-term results revealed that the amylase and lipase values of the groups with pancreatitis (Group 2, 3, and 4) were statistically higher than the control group

(Group 1, Table 3). In the long-term results, no statistically significant difference was found between the groups ( $p = 0.061$ ,  $p = 0.361$ , respectively).

**Table 3.** Comparison of the results of amylase and lipase values of the groups

Groups	Shortterm (Mean±sd) (IU/mL)		Longterm (Mean±sd) (IU/mL)	
	Amylase	Lipase	Amylase	Lipase
Group 1	2817±595	237±137	2648±463	345±170
Group 2	46782±9354	4163±1366	3442±890	518±192
Group 3	25799±2278	2560±2282	4203±1641	428±152
Group 4	38531±13277	3181±1578	3254±669	413±327
p	0.0001	0.0001	0.061	0.361

**Comparison of treatment groups in terms of amylase and lipase**

Long- and short-term serum amylase and lipase values of the treatment groups (Groups 3 and 4) were compared with the pancreatitis group's values (Group 2). Both Group 3 and 4 exhibited statistically significantly lower levels in the short term compared to Group 2. Nonetheless, no statistically significant difference was found in the long-term results (Table 4).

**Table 4.** Comparison of biochemical parameters of the treatment groups with the pancreatitis group

		Group 2 (Mean±sd) (IU/mL)	Group 3 (Mean±sd) (IU/mL)	p
Short-term	Amylase	46782±9354	25799±2278	0.0001
	Lipase	4163±1366	2560±2282	0.0001
Long-term	Amylase	3442±890	4203±1641	0.574
	Lipase	518±192	428±152	0.130
		Group 2 (Mean±sd) (IU/mL)	Group 4 (Mean±sd) (IU/mL)	P
Short-term	Amylase	46782±9354	38531±13277	0.0001
	Lipase	4163±1366	3181±1578	0.0001
Long-term	Amylase	3442±890	3254±669	0.505
	Lipase	518±192	413±327	0.721

**Histopathologic Findings**

Short-term scores of Group 1 in terms of both pancreatic and lung damage were statistically significantly lower than the other groups ( $p = 0.001$ ;  $0.019$ , respectively). Only the pancreatic damage score was statistically significantly lower in the long-term results than the other groups ( $p = 0.001$ ) (Table 5). The treatment groups (Group 3 and 4) and the pancreatitis group (Group 2) were compared in histopathological changes in Table 6. The treatment groups' scores in terms of both lung and pancreas were significantly lower than Group 2 in the short term. In the long-term results, only the pancreas score of group 4 was significantly lower than group 2, while the

lung score was not statistically significant.

**Table 5.** Comparison of pancreas and lung scores according to histopathological examination

Groups	Shortterm		Longterm	
	Pancreas Score	Lung Score	Pancreas Score	Lung Score
Group 1	0.75±0.046	3.50±1.77	1.1250±0.64	4.25±1.48
Group 2	8.12±0.83	6.25±1.66	6.87±1.45	5.75±1.98
Group 3	5.25±1.58	4.87±1.35	5.37±2.72	6.12±1.45
Group 4	3.87±0.99103	4.25±1.03	3.12±0.99	5.0±1.41
p	<b>0.001</b>	<b>0.019</b>	<b>0.001</b>	0.161

**Table 6.** Histopathological comparison of treatment groups and pancreatitis group

		Grup 2 (Mean±sd)	Grup 3 (Mean±sd)	p
Short-term	Pancreas Score	8.12±0.83	5.25±1.58	<b>0.002</b>
	Lung Score	6.25±1.66	4.87±1.35	<b>0.030</b>
Longterm	Pancreas Score	6.87±1.45	5.37±2.72	0.279
	Lung Score	5.75±1.98	6.12±1.45	0.721
		Grup 2 (Mean±sd)	Grup 4 (Mean±sd)	p
Short-term	Pancreas Score	8.12±0.83	3.87±0.99103	<b>0.0001</b>
	Lung Score	6.25±1.66	4.25±1.03	<b>0.015</b>
Longterm	Pancreas Score	6.87±1.45	3.12±0.99	<b>0.0001</b>
	Lung Score	5.75±1.98	5.0±1.41	0.574

**Discussion**

Acute pancreatitis is an autodigestion that begins with the transition of pancreatic enzymes to an active form in the gland (11). Serum amylase and lipase have been used as markers for pancreatitis in many studies; however, amylase alone bears weak significance (12). Serum lipase also increases in acute pancreatitis, perforated or penetrating peptic ulcer, or pancreatic duct obstruction, but may remain high for 14 days after it returns to normal, compared to serum amylase (12). Although known that amylase and lipase are not biochemically specific for pancreatitis, we examined these values to support our study's histopathological results.

Free oxygen radicals and cytokines generated in acute pancreatitis can join the systemic circulation and cause damage to many organs. One of the critical damages outside of the pancreas occurs in the lung tissue. In an experimental acute pancreatitis model, Guice et al. showed that edema formation and interalveolar bleeding developed due to endothelial cell damage and increased microvascular permeability in the lung tissue (13). The authors attributed this mechanism to complement activation and complement adhesion caused by superoxide dismutase and catalase enzymes. Neutrophils activated by these complement activations secrete oxygen radicals and cause lung damage by damaging the endothelium to which it adheres.

In the study of O'Donovan et al., they detected endothelial cell damage and edema formation in both pancreatic and lung tissue in the acute pancreatitis model induced with cerulein, and both events were thought to be related to neut-

rophils (14). Also, they found that the lung damage that occurred was due to pulmonary edema, microvascular protein leakage, and neutrophil infiltration (14).

In a study by Choi et al., the effect of antioxidants was investigated in an experimental acute pancreatitis model induced by intravenous cerulein infusion in rats. The authors argued that N-Acetyl Cysteine (NAC), which they used to eliminate this effect, effectively correcting hyperamylasemia and tissue damage in acute pancreatitis (15). N-acetyl cysteine is thought to exert this anti-oxidant effect by reducing the formation of free oxygen radicals and increasing glutathione synthetase activity (5). In an experimental study in which Demols et al. examined the effects of N-acetyl-cysteine on acute pancreatitis, they administered 1,000 mg/kg of NAC intraperitoneally one hour before (prophylactic group) and one hour after (therapeutic group) cerulein was administered intraperitoneally. In conclusion, the severity of acute pancreatitis decreased statistically in the prophylactic group compared to other groups (14).

Our study found that NAC significantly reduced the subjects' biochemical parameters, decapitated at the 7th hour. Nevertheless, this decrease was not statistically significant in subjects who were decapitated after 24 hours. We think that this is the spontaneous decrease in amylase and lipase levels in the long term, rather than the therapeutic effect of NAC. In our study, we used the Schönberg index to examine NAC's effect on the pancreatic tissue. The results of the subjects who underwent decapitation at the 7th hour revealed that NAC significantly reduced the Schönberg score in pancreatitis. On the other hand, we found that NAC reduced the Schönberg score in subjects who underwent decapitation at the 24th hour, but it was not statistically significant. We think that this is due to the short duration of the pharmacological action of NAC.

Balkan et al. examined the effect of NAC on the lung in rats with experimental pancreatitis. They found that pulmonary edema, hemorrhage, and neutrophil infiltration were statistically less common in the NAC group (10). Our study found that NAC exerted positive histopathological effects on the lung score in the short term.

Various mediators have been implicated in the pathogenesis of acute pancreatitis. Some of these mediators are proinflammatory cytokines such as TNF $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-8, and the rate-limiting enzyme of arachidonic acid metabolism, phospholipase A2. Corticosteroids exhibit anti-inflammatory effects by blocking arachidonic acid formation in membrane phospholipids by inhibiting the phospholipase enzyme and prostaglandin synthesis (17). However, the application of glucocorticoids in the treatment of acute pancreatitis is still controversial (6). While some authors mentioned its positive effects on survival, some authors stated that it was associated with increased mortality, especially with high doses (18-20).

Nevertheless, recent publications have highlighted the positive effects of low-dose steroids on survival, especially in autoimmune pancreatitis (21-22). Takaoka et al. examined the

effect of high-dose methylprednisolone following pancreatitis in rats. They found a decrease in the pancreas' dry weight, a reduction in IL-1 $\beta$  and IL-6 levels, and a significant histological reduction in edema and necrosis in rats receiving methylprednisolone (23). Osman et al. found a statistically significant decrease in amylase, TNF $\alpha$ , and IL-8 levels in subjects receiving steroids (19). Our study found that the Schönberg scores of the subjects receiving methyl-prednisolone were lower both in the short and long term. Our result showed that methylprednisolone might positively affect inflammation, edema, necrosis, and vacuolization of pancreatitis.

### Conclusion

The use of NAC and methylprednisolone in the treatment of acute pancreatitis has positive histochemical or biochemical effects on the pancreas and lungs in the short term.

---

**Ethical Approval:** This study was approved by the local animal experiments ethical committee of Cukurova University (Date: 29.09.2014, meeting no: 6 and decision no: 3)

### Author Contributions:

Concept: H.E., O.Y.

Literature Review: H.E.

Design : B.Ö., İ.C.E.

Data acquisition: H.E., F.D.

Analysis and interpretation: H.E., A.T.A.

Writing manuscript: H.E.

Critical revision of manuscript: H.E., H.S., İ.C.E.

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

**Financial Disclosure:** Cukurova university scientific research projects (Ç.Ü.B.A P)





---

### References

- Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 539-48.
- Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-400.
- Ranson JH, Turner JW, Roses DF, Rifkind KM, Spencer FC. Respiratory complications in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1974; 179: 557-66.
- Kruse P, Anderson ME, Loft S. Minor role of oxidative stress during intermediate phase of acute pancreatitis in rats. *Free Radical Biology & Medicine* 2001; 30: 309-17.
- Sala R, Moriggi E, Corvasce G, Morelli D. Protection by N-acetylcysteine against pulmonary endothelial cell damage by oxidant injury. *Eur Respir J* 1993; 6: 440-6.
- Pezzilli R, Fantin L. Glucocorticoids and Acute Pancreatitis: Suggestions for Future Clinical Trials. *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7: 249-51.
- Awasthi S, Wagner T, Venkatakrisnan AJ, Puranik A, Hurchik M, Agarwal V, et al. Plasma IL-6 levels following corticosteroid therapy as an indicator of ICU length of stay in critically ill COVID-19 patients. *Cell death discovery*. 2021;7(1):55.
- Zielińska KA, Van Moortel L, Opdenakker G, De Bosscher K, Van den Steen PE. Endothelial Response to Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Frontiers in immunology*. 2016;7:592. PubMed PMID: 28018358. Pubmed Central PMCID: PMC5155119. Epub 2016/12/27. Eng.
- Schoenberg MH, Büchler M, Gaspar M, Stinner A. Oxygen free radicals in acute pancreatitis of the rat. *Gut* 1990; 31: 1138-43.
- Balkan A, Balkan M, Yasar M, Korkmaz A, Erdem O, Kilic S, et al. Pulmonary Protective Effects of Hyperbaric Oxygen and N-Acetylcysteine Treatment in Necrotizing Pancreatitis. *Physiol Res* 2006; 55: 25-31.
- Karne S, Gorelik FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surgical Clinics Of North America* 1999; 79: 44: 699-709.
- Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020; 396: 726-34.
- Guice KS, Oldham KT, Caty MG, Johnson KJ, Ward PA. Neutrophil-dependent, oxygen-radical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg*. 1989; 210: 740-7.
- O'Donovan DA, Kelly CJ, Abdih H, Bouchier-Hayes D, Watson RW, Redmond HP, et al. Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 1122-6.
- Choi JY, Kim KH. Effects of small molecular antioxidants on cerulein-induced acute pancreatitis in rat. *Korean J Physiopharmacol* 1998; 2: 629-35.
- Demols A, Van Laethem JL, Quertinmont E, Legros F, Louis H, Le Moine O, et al. N-acetylcysteine decreases severity of acute pancreatitis in mice. *Pancreas*. 2000; 20: 161-9.
- Gloor B, Uhl W, Tcholakov O, Roggo A, Muller CA, Worni M, et al. Hydrocortisone treatment of early SIRS in acute experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2154-61.
- Abe R, Shimosegawa T, Kimura K, Abe T, Kashimura J, Koizumi M, et al. The role of endogenous glucocorticoids in rat experimental models of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 109: 933-43.
- Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Larsen CG, Jensen SL. Beneficial effects of hydrocortisone in a model of experimental acute pancreatitis. *Dig Surg* 1999; 16: 214-21.
- Sun W, Watanabe Y, Toki A, Wang ZQ. Beneficial effects of hydrocortisone in induced acute pancreatitis of rats. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1757-61.
- Kuraishi Y, Uehara T, Watanabe T, Ashihara N, Ozawa M, Kanai K, et al. Corticosteroids prevent the progression of autoimmune pancreatitis to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020; 20: 1062-8.
- Matsubayashi H, Ishiwatari H, Imai K, Kishida Y, Ito S, Hotta K, et al. Steroid Therapy and Steroid Response in Autoimmune Pancreatitis. *Int J Mol Sci* 2019; 21: 257.
- Takaoka K, Kataoka K, Sakagami J. The effect of steroid pulse therapy on the development of acute pancreatitis induced by closed duodenal loop in rats. *J Gastroenterol* 2002; 37: 537-42.

# Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Sağlık Çalışanlarında Hepatit B Serolojik Testlerinin Uygunsuz Kullanımı

## Inappropriate Use Of Serologic Tests For Hepatitis B In Health Care Personnels In Balıkesir University Faculty Of Medicine Research And Practice Hospital

Hacer ŞEN<sup>1</sup> , Ayşe UYSAL<sup>2</sup> , Mehmet Nur KAYA<sup>2</sup> , Ali KIRIK<sup>1</sup> 

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

<sup>2</sup> Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Hepatit B virüsü (HBV) akut ve kronik hepatite yol açıcı, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma neden olabilmektedir. Kan ve vücut sıvılarıyla temas sonucu bulaşan HBV, sağlık çalışanlarında enfeksiyon riski oluşturmaktadır. Bu nedenle sağlık çalışanlarına HBV taraması yapılmakta ve bağışıklığı olmayanlara aşı ile profilaksi uygulanmaktadır. Yapılan taramada istenilen serolojik testlerin doğru kullanılması ve yorumlanması oldukça önemlidir. HBV serolojik testlerin gereksiz istenmesi yüksek maliyet, iş gücü ve zaman kaybına yol açmaktadır. Bu retrospektif çalışmada, hastane çalışanlarında HBV enfeksiyonu serolojisinde uygunsuz test istemlerinin sayısı ve oluşturduğu mali yükün belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışma kapsamında hastanemiz bünyesinde görev alan sağlık çalışanlarının (doktor, hemşire, sağlık memuru, teknisyen ve diğer hizmet görevlileri) 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasındaki kurum içi sağlık taraması kayıtları incelendi. Tüm çalışanların HBsAg ve Anti-HBs testleri incelendi. Tüm grubun ilk taramasında HBV bağışıklığının varlığı nedeniyle sonraki taramalarda yapılan HBsAg ve Anti-HBs testleri uygunsuz istem olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda sağlık personellerine yapılan 7486 HBV serolojik testi incelendiğinde 4392 adet HbsAg ve 3094 adet Anti-Hbs testinin çalışıldığı görülmüştür. Testlerin değerlendirilmesinde 651 (%9) HbsAg testinin ve 543 (%7) Anti-Hbs testinin uygunsuz test olarak istendiği ve çalışıldığı saptanmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak sağlık çalışanlarına yapılacak tarama testlerinde, kişinin aşılama açısından anamnezinin alınması, eski yapılan testlerin istem öncesi değerlendirilmesi uygunsuz istem oranlarını azaltacağını düşünüyoruz. Her hastanede bu taramaların tek bir bölümde, doktor tarafından yapılması ve hastanelerin hastane bilgi yönetim sisteminin algoritmayı uygulaması yönündeki ikaz sisteminin devreye sokması gereksiz istemler nedeniyle olacak mali kayıpları engelleyeceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virüs enfeksiyonu, Sağlık çalışanı, Uygunsuz test istemi

### Abstract

**Background:** Hepatitis B virus (HBV) can cause acute and chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Transmitted by contact with blood and body fluids, HBV poses an infection risk for healthcare workers. For this reason, healthcare workers are screened for HBV and those who are not immune are administered with vaccines for prophylaxis. It is quite important to use and interpretation correctly of the serologic tests requested in screening. Unnecessary request for HBV serologic tests leads to high cost, labor and time loss. In this retrospective study, it was aimed to determine number of inappropriate test requests and the financial burden of HBV infection serology in healthcare workers.

**Materials and Methods:** Within the scope of the study, in-house health screening records of healthcare workers (doctors, nurses, health officers, technicians and other service personnel) between January 1, 2010 and December 31, 2019 were examined. HBsAg and Anti-HBs tests of all employees were analyzed. HBsAg and Anti-HBs tests performed again in subsequent screenings were considered inappropriate request due to the presence of HBV immunity in first screening of the whole group.

**Results:** In our study, when the 7486 serologic tests for HBV applied to healthcare workers were examined, it was indicated that 4392 HbsAg and 3094 Anti-Hbs tests were studied. In the evaluation of the tests, it was observed that 651 (%9) HbsAg tests and 543 (%7) Anti-Hbs tests were requested and studied as inappropriate tests.

**Conclusions:** As a result, we consider that obtaining a medical history of the person and evaluating previous tests before the request in screening tests to be applied to healthcare workers in terms of vaccination will decrease the rate of inappropriate application. We think that these screenings in each hospital should be done in a single department by doctor and activation of a warning system for hospital information management system to apply the algorithm will prevent financial losses caused by superfluous requisitions.

**Keywords:** Hepatitis B virus infection, Healthcare workers, Inappropriate request of serologic tests

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr.Hacer Şen

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Araştırma ve Uygulama Hastanesi,  
Çalış Yerleşkesi, Bigadiç Yolu 17. Km,  
10145, Balıkesir/TÜRKİYE

E-mail: hcrgrsy@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 01.12.2020

Kabul tarihi / Accepted: 24.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.834094



## Giriş

Hepatit B virüsü (HBV) akut ve kronik hepatite yol açıcı karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma (HSK) neden olabilen bir DNA virüsüdür (1). Dünya genelinde yaklaşık 240 milyon hastada HBV taşıyıcılığı gözlenmekte olup bu durum küresel ölçekte bir halk sağlığı problemine neden olmaktadır (2,3). Kan ve vücut sıvılarıyla temas sonucu bulaşan HBV'nin dünya genelinde yaygın izlenmesi, hastane başvurularına bağlı olarak sağlık çalışanlarında artmış bulaş riskini doğurur. Bu nedenle tüm sağlık personellerine belirli aralıklarla HBV kontrolü yapıp bağışıklık durumu olmayan gruba aşı ile profilaksisi uygulanmaktadır (4).

HBV'nin rutin serolojik değerlendirmesinde birçok antikor ve antijen düzeyinin tayini yapılmaktadır. Bunların içerisinde başlıca kullanılan testler HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG, HBeAg ve Anti-HBe'dir (5). Bununla beraber asemptomatik hastalarda tarama amaçlı kullanılan testler HBsAg ve Anti-HBs olup, HBsAg negatifliğine eşlik eden Anti-HBs pozitifliği HBV'ye karşı bağışıklığın var olduğunun göstergesi kabul edilmektedir. Uluslararası kılavuzlarda üç doz aşı olmuş HBV bağışıklığı olan veya Anti-Hbs düzeyi  $\geq 10$  mIU/mL olan kişilerde herhangi bir bulaş durumunda risk olmaması nedeniyle ileriye yönelik takip veya tedavi önerilmemektedir (6). Bunun tek istisnası immun-supresif ilaç kullanımı olup bunun dışında kalan durumlarda HBV pozitifliği olan bireylerle temasta dahi ek bir tetkik ve tedavi önerisi bulunmamaktadır.

Sağlık çalışanlarına yönelik rutin uygulanan testler arasında yer alan HBV serolojik testleri doğru bir algorithmada istenmediği takdirde artmış bir maliyet ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Geçirilmiş HBV enfeksiyonunun öyküsü ya da serolojik testlerinin varlığı durumunda, tekrarlanan HBV serolojik testleri gereksizdir. Yine üç doz HBV aşısı olmuş ve tetkiklerinde Anti-Hbs cevabı görülenlerde tekrarlanan serolojik testler gereksiz tekrarlardır. Biz bu çalışmada HBV bağışıklığı olan sağlık çalışanlarında tekrarlanan HBV serolojik testlerinin neden olduğu maliyet kaybını incelemeyi amaçladık. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma ülkemizde sağlık çalışanlarında uygunsuz HBV kontrolünün incelendiği ilk araştırma olup çalışmamızın HBV taramaları nedeniyle ortaya çıkan maliyet ve iş gücü kaybını azaltmaya yönelik mevcut literatüre katkı sunacağı kanaatindeyiz.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma retrospektif, kesitsel nitelikte bir maliyet etkinlik çalışması olarak tasarlandı. Çalışma öncesinde Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19.08.2020 tarih, 2020/123 sayı ile etik kurul onayı alınmış olup çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde yapıldı.

Çalışma kapsamında üçüncü basamakta hizmet veren hastanemiz bünyesinde görev alan sağlık çalışanlarının (doktor, hemşire, sağlık memuru, teknisyen ve diğer hizmet görevlileri) 1 Ocak 2010 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında

daki kurum içi sağlık taraması kayıtları incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastane personelinin merkez laboratuvarının seroloji biriminde tetkik edilen 7486 HBV serolojik testi tarandı. Tüm çalışanların HBsAg ve Anti-HBs testleri incelendi. Tüm grubun ilk taramasında HBV bağışıklığının varlığı nedeniyle sonraki taramalarda yapılan HBsAg ve Anti-HBs testleri uygunsuz istem olarak değerlendirildi.

## Bulgular

Hastanemiz il merkezinde üçüncü basamak hizmet veren tek hastanedir. HBV serolojik testleri hastanemizin merkez laboratuvarında seroloji biriminde çalışılmaktadır. Testler Architect i2000 (Abbott Laboratories, ABD) ve Architect i1000 (Abbott Laboratories, ABD) cihazlarında çalışılmıştır. Çalışmamızda sağlık personellerine yapılan 7486 Hepatit B serolojik testi incelendiğinde 4392 adet HbsAg ve 3094 adet Anti-Hbs testinin çalışıldığı görülmüştür. Testlerin değerlendirilmesinde 651 (%9) HbsAg testinin ve 543 (%7) Anti-Hbs testinin uygunsuz test olarak istendiği ve çalışıldığı saptanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışma kapsamında değerlendirilen HBV serolojisinin analizi

	Uygunsuz HbsAg	Gerekli HbsAg	Uygunsuz Anti-Hbs	Gerekli Anti-Hbs	Toplam
Çalışılan test sayısı	651	3741	543	2551	7486
Çalışılan test sayısı (%)	9	50	7	34	100

Uygunsuz test istemlerinin yapıldığı klinik bölümleri incelenmiştir. Uygunsuz istem açısından en yüksek oran %34,6 ile nöroloji kliniği, ikinci en yüksek oran ise göğüs hastalıkları olarak saptanmıştır. Uygunsuz istem açısından en düşük oran ise %8,65 ile enfeksiyon hastalıkları, ikinci en düşük oran ise %12.2 ile üroloji kliniği olarak saptanmıştır (Tablo 2).

## Tartışma

Sağlık alanında çalışanlar, hastalarla temas, kan ve vücut sıvılarının bulaşının olabilmesi nedeniyle birçok enfeksiyon hastalığı için risk altındadır. Bu risklerin başında HBV enfeksiyonu gelmektedir. Ülkemizden yapılan çeşitli çalışmalarda sağlık çalışanlarında HBV seropozitifliği %0,7 ile %3 arasında değişmektedir (7,8). Hastalık bulaşı aşılama, koruyucu ekipman kullanımı ve standart önlemlerin alınması ve maruziyet riskinin azaltılması ile engellenebilmektedir. Sağlık çalışanları için taramanın yapılması ve HBV karşı aşılama önerilmektedir (6).

Sağlık çalışanlarının işe başlangıcında serolojik testleri ile değerlendirilmekte ve gerekiyorsa aşılama yapılmaktadır. HBV saptanan personel enfeksiyon hastalıkları biriminde takip edilmekte ve tedaviye alınmaktadır. Anti Hbs pozitifliğinde aşılamanın yapıldığı ya da doğal bağışıklanmanın gerçekleştiği bilinmektedir. Böyle kişilerde ek takibe gerek

olmadığı ve HBV enfeksiyonu olan hastanın kan veya serumuyla temasta olduğunda Anti-Hbs düzeyine göre prof-laksi uygulanmaktadır (6). Çalışmamız sağlık çalışanlarına yapılması gereken tarama testlerinin değerlendirilmesi şeklinde planlanmıştır.

**Tablo 2.** İstem yapılan birimlere göre test analiz oranları

Birimler	Uygunsuz test sayısı	Gerekli test sayısı	Toplam test sayısı	Uygunsuz test oranı (%)
FTR Hastalıkları	77	208	285	27.01
KDH Hastalıkları	82	509	591	13.87
Enfeksiyon Hastalıkları	104	1098	1202	08.65
Ortopedi	19	106	125	15.20
Üroloji	12	87	99	12.12
Dahiliye	455	2794	3249	14.00
Kardiyoloji	56	298	354	15.81
Dermatoloji	17	72	84	20.23
Nöroloji	31	60	91	34.06
Genel Cerrahi	81	234	315	25.71
KDC Hastalıkları	26	176	202	12.87
Psikiyatri	35	90	125	28.00
Göz Hastalıkları	26	116	142	18.30
Plastik Cerrahi	32	122	154	20.77
Beyin Cerrahi	46	108	154	29.87
Göğüs Hastalıkları	66	130	196	33.67
KBB Hastalıkları	29	84	113	25.66

FTR: Fizik Tedavi Rehabilitasyon; KDH: Kadın Doğum Hastalıkları; KDC: Kalp Damar Cerrahisi; KBB: Kulak Burun Boğaz

Başlıca HBV enfeksiyon tarama testleri HbsAg ve Anti Hbs olup, HbsAg pozitifliği akut ya da kronik enfeksiyonda gözlenirken, Anti-HBs pozitifliği kişinin aşıyla ya da doğal yolla enfeksiyonu geçirerek bağışıklık kazandığını gösterir. Ciddi klinik tablolara yol açması ve kronikleşmesi nedeniyle bu enfeksiyonun tanısında laboratuvar testlerinin doğru kullanılması ve yorumlanması oldukça önemlidir. Bu amaçla tanısal algoritmalarından yararlanılır (9). Sağlık çalışanlarına yapılan ilk taramada Anti-Hbs pozitifliği saptandığında sonraki taramalarda HbsAg ve Anti-HBs testlerinin tekrarı uygunsuz istem olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda (%9) HbsAg testinin ve (%7) Anti-Hbs testinin uygunsuz test olarak istendiği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 3 yıllık yapılan tüm HBV serolojik testleri incelendiğinde uygunsuz HbsAg istemi %1,34 uygunsuz Anti Hbs istemi ise %2,23 olarak saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda uygunsuz test istemi daha fazla bulunmuştur. Çalışmanın 10 yıllık dönemi kapsamı ve çalışma grubunun serolojik taramanın yapılması gereken sağlık çalışanlarından oluşması nedeniyle uygunsuz test istem oranının artmasından sorumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Sağlık çalışanlarına yapılan tarama testleri çeşitli klinikler tarafından istenmektedir. Çalışmamızda istemlerin yapıldığı klinikler tablo 2' de verilmiştir. Buna göre uygunsuz istemin en fazla yapıldığı klinikler nöroloji, göğüs hastalıkları ve fizik tedavi ve rehabilitasyon olarak belirlenmiştir. En az uygunsuz istem yapılan bölümler ise enfeksiyon hastalıkları, üroloji ve kalp damar cerrahisidir. Dumlupınar üniversitesinde yürütülen çalışmada da en fazla uygunsuz istem

yapılan klinik nöroloji saptanmış, diğer bölümlerin uygunsuz istem oranları farklı bulunmuştur. Uygunsuz istem yapılmasının nedenleri tanısal algoritmaların kullanılmaması, hastane bilgi yönetim sisteminden hastanın önceki sonuçlarına bakılmaması, istemlerin yardımcı personel tarafından yapılması, iş yükünün fazla olması ve zaman kısıtlılığı olduğunu düşünmekteyiz. Bu taramaların tek birimden, algoritmaya uygun ve önceki test sonuçları görülerek yapılması uygunsuz istem oranlarını azaltacağı kanaatindeyiz. Serolojik testler için kullanılan kitlerin maliyeti laboratuvarlar arasında farklı olmasına rağmen gereksiz istemlerin oluşturduğu mali yük sağlık harcamalarında ek yük getirmektedir. Hem maliyet artışı hem de çalışma gücünün gereksiz kullanımı kayıp olarak görülmelidir. Çalışmamızda yapılan gereksiz istemlerin maliyeti hesaplanmamış ancak oransal olarak bakıldığında önemli olduğunu görmekteyiz. Yapılan bazı çalışmalarda gereksiz serolojik istemlerin maliyeti hesaplanmış ve bu konuya dikkat çekilmiştir (10,11). Sonuç olarak sağlık çalışanlarına yapılacak tarama testlerinde, kişinin aşılama açısından anamnezinin alınması, eski yapılan testlerin istem öncesi değerlendirilmesi uygunsuz istem oranlarını azaltacağı düşünülüyor. Her hastanede bu taramaların tek bir bölümde, doktor tarafından yapılması ve hastanelerin hastane bilgi yönetim sisteminin algoritmayı uygulaması yönündeki ikaz sisteminin devreye sokması gereksiz istemler nedeniyle olacak mali kayıpları engelleyeceğini düşünülüyor. Bu önlemler ayrıca hasta olan personelin doğru tanısında ve takibinde kolaylık sağlayacaktır.

**Etik onam:** Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uygulama ve Araştırma Hastanesinde yürütüldü. Çalışma Protokolü "Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafınca onaylandı (19.08.2020 /2020:123).

#### Yazar Katkıları:

**Konsept:** A.K., M.N.K.

**Literatür Tarama:** H.Ş., A.U., A.K., M.N.K.

**Tasarım:** A.K., M.N.K.

**Veri toplama:** A.K.

**Analiz ve yorum:** A.U.

**Makale yazımı:** H.Ş., M.N.K., A.K.

**Eleştirel incelenmesi:** A.U.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

#### Kaynaklar

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2014;384: 2053–63.
2. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386: 1546–55.
3. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HbsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12): 2212–9.

4. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99.
5. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virüs. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2005;16: 65–72.
6. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R et al. CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. *Recommendations and Reports*. 2013;62(RR10):1-19
7. Karaosmanoglu HK, Aydın OA, Rahsan Ince E, Emirhan Isık M and Kok M. HBV Serological Profiles and Vaccination Status among Healthcare Workers in Istanbul, Turkey. *J Anc Dis Prev Rem*. 2015;3(1):1-4.
8. Ozsoy MF, Oncul O, Cavuslu S, Erdemoglu A, Emekdas G and Pahsa A. Seroprevalences of hepatitis B and C among health care workers in Turkey. *Journal of Viral Hepatitis*. 2003;10: 150–156.
9. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al; Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(RR-8): 1-20
10. Genç Ö, Aksu E. Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hepatit B Serolojik Testlerinin Uygunsuz Kullanımı, Kütahya. *Mikrobiyol Bul*. 2014; 48(4): 618-627.
11. Özbek ÖA, Öktem MA, Akyüz A. Viral hepatit serolojisinde gereksiz test tekrarı. *Mikrobiyol Bul*. 2007; 41(2): 279-83.

## Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage: A Single-Center Retrospective Study

### Perkütan Transhepatik Biliyer Drenaj: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma

Osman DERE<sup>1</sup> , Mehmet KOLU<sup>2</sup> , Saima SHERMATOVA<sup>1</sup> , İdris KIRHAN<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Harran University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Sanliurfa, Turkey.

<sup>2</sup> Dicle University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Diyarbakir, Turkey

<sup>3</sup> Harran University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Sanliurfa, Turkey.

**Background:** Percutaneous transhepatic biliary drainage is a procedure commonly used in malign and benign biliary pathologies. The aim of this study is to evaluate the effectiveness, complication rates and results of percutaneous transhepatic biliary drainage.

**Materials and Methods:** 49 patients, to whom percutaneous transhepatic biliary drainage was performed due to different malignant and benign pathologies between April 2018 and April 2020 in the interventional radiology department of our hospital, were included in the study. 26 of the patients were male, and 23 were female. The ages of the patients ranged between 8 and 87, and the mean age was 62.18±15.8. External drainage catheter was inserted in 11 patients, and internal-external drainage catheter in 38 patients. Metallic stent was inserted in two patients. The efficiency of the procedures was evaluated according to the comparison of preprocedural and postprocedural direct and total bilirubin values and the improvement in clinical findings. Procedure-related early and late complications were obtained.

**Results:** Technical success was achieved in all patients who underwent percutaneous transhepatic biliary drainage. The preprocedural and postprocedural total bilirubin median values were 16.2 mg/dl (0.6-30.5) and 6.3 mg/dl (0.7-26.9), respectively. The preprocedural and postprocedural direct bilirubin median values were 11.9 mg/dl (0.3-15) and 4.3 mg/dl (0.2-15), respectively. The decrease in the total and direct bilirubin values was found to be significant ( $p<0.001$ ). Major and minor complications developed in 13 patients in the early and late stages.

**Conclusions:** Percutaneous transhepatic biliary drainage is an efficient method in decompression of malignant biliary obstructions, palliation of the disease and treatment of benign biliary pathologies.

**Key Words:** Percutaneous, Biliary Drainage, Transhepatic

#### Öz.

**Amaç:** Perkütan transhepatik biliyer drenaj malign ve benign biliyer patolojilerde sıklıkla uygulanan bir işlemdir. Bu çalışmanın amacı perkütan transhepatik biliyer drenajın etkinliğini, komplikasyon oranlarını ve sonuçlarını değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya hastanemiz girişimsel radyoloji bölümünde Nisan 2018- Nisan 2020 tarihleri arasında farklı malign ve benign patolojiler nedeniyle perkütan transhepatik biliyer drenaj uygulanan 49 hasta dahil edildi. Hastaların 26 'sı erkek, 23 tanesi kadındı. Hastaların yaşları 8-87 arasında değişmekte olup ortalama 62.18±15.8 idi. Hastaların 11 tanesine eksternal drenaj kateteri 38 tanesine internal-eksternal drenaj kateteri takıldı. İki hastaya metalik stent takıldı. Yapılan işlemlerin etkinliği işlem öncesi ve işlem sonrası direkt ve total bilirübin değerlerinin karşılaştırılması ve klinik bulgulardaki düzelmeye göre değerlendirildi. İşleme bağlı erken ve geç dönem komplikasyonlar elde edildi.

**Bulgular:** İşlem yapılan hastaların tamamında teknik başarı sağlandı. Total bilirübin ortanca değerleri işlem öncesi 16.2 mg/dl (0.6-30.5), işlem sonrası 6.3 mg/dl (0.7-26.9) olarak elde edildi. Direkt bilirübin ortanca değerleri işlem öncesi 11.9 mg/dl (0.3-15), işlem sonrası 4.3 mg/dl (0.2-15) idi. Total ve direkt bilirübin değerlerindeki düşüş anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). İşleme bağlı erken ve geç dönemde 13 hastada majör ve minör komplikasyon gelişti.

**Sonuç:** Perkütan transhepatik biliyer drenaj malign biliyer obstrüksiyonların dekompresyonunda, hastalığın palyasyonunda ve benign biliyer patolojilerin tedavisinde etkili bir yöntemdir.

**Anahtar kelimeler:** Perkütan, Biliyer Drenaj, Transhepatik

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Osman DERE

Harran University Faculty of Medicine,  
Department of Radiology,  
63000 Sanliurfa, Turkey

e-mail: drdirectf@hotmail.com

#### Received / Geliş tarihi:

07.10.2021

#### Accepted / Kabul tarihi:

01.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1005361

## Introduction

Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) is a minimally invasive method that allows the insertion of a drainage catheter or stent by entering into the biliary system percutaneously in company with imaging (1). PTBD is effectively applied in decompression of malignant biliary obstructions, bile leakage developing due to injury of the bile ducts and in the treatment of benign biliary strictures (2). PTBD can be performed as internal- external biliary drainage (IE-BD) in a way that the distal end of the placed drainage catheter ends in the duodenum or external biliary drainage (E-BD) where the pathological segment cannot be passed and the distal end of the catheter ends at this level.

In patients with malignant biliary obstruction, the first treatment option is the surgical removal of the tumor and enabling bile flow with bilio-enteric anastomoses. However, in the majority of these patients, surgical resection cannot be performed due to the advanced stage of the tumor or its location. Metal stenting is the first treatment method preferred for palliation in malignant biliary obstructions that cannot be operated (3,4).

The objective of this study is to reveal the efficiency and complication rates of PTBD and to report our own results.

## Materials and Methods

### Patient selection

The records of the patients who underwent PTBD procedure in the interventional radiology department between April 2018 and April 2020 were retrospectively examined. The patients diagnoses, preprocedural and postprocedural total and direct bilirubin values were recorded. In addition, the changes in clinical findings such as jaundice, itching and pain observed in the patients were obtained. Patients with biliary drainage indication and unsuitable for endoscopic drainage were included in the study. The patients who had failed endoscopic biliary drainage (EBD) and underwent percutaneous biliary drainage were also included in the study. Patients with hepatic parenchymal failure, massive ascites and unsuitable for sedoanalgesia were excluded from the study.

### Patient preparation and procedure

Institutional review board approval and an informed consent were obtained for this retrospective study (Approval date and number: March 30, 2020, Session 6, 15946). Ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance (MR) or magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) were used for diagnostic imaging. Preoperative complete blood count, serum bilirubin values, prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT) and international normalized ratio (INR) values of all patients were controlled. The values of the patients with coagulation problem were corrected before the operation. Prophylaxis with cephalosporin group antibiotics were administered to all patients before the operation.

The patients were operated under sedoanalgesia following at least four hours of fasting. All procedures were performed by using fluoroscopy or US-fluoroscopy combination.

Percutaneous transhepatic access was performed under sterile conditions accompanied by US to the right or left intrahepatic bile duct with a 21-G needle which had an internal stylet. Then, the internal stylet of the needle was removed, contrast material was given, and percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) was obtained with the help of a C-arm mobile fluoroscopy device. A 0.018 inch guide wire was sent to the bile ducts through a 21-G needle. Then, the tract was dilated with a triple coaxial-dilator system (Accustick II Introducer System, Boston Scientific, Natick, Mass., USA), the outer 4F coaxial dilator was left in bile ducts, and the cholangiography images were obtained again. Following this step, a hydrophilic 0.035 inch guide wire (Zipwire, Boston Scientific Corp., Natick, Mass., USA) was used to pass the problematic bile segment and reach the intestine. In some patients, vascular sheaths and diagnostic angiography catheters pushed forward through them were used. After the appropriate access was provided, the hydrophilic wire was passed through the Amplatz wire (SuperStiff, Boston Scientific, USA), and internal- external catheters were placed over this wire. Lastly, with cholangiographies obtained from the catheter, the proximal hole of the catheter was localized in the bile duct and fixed to the skin with suture. In some patients, since access could not be achieved between the intrahepatic bile ducts and the duodenum, an external catheter was placed at the first stage, and a transition to an internal-external catheter was planned in another session. In the patients with postoperative benign strictures, dilatation was performed with balloons of various diameters in the stricture region, and 8F IE-BD catheter was left at the first stage. Then, the patient was followed up at certain time intervals, and the diameter of the inserted catheter was gradually increased.

Patients with malignant obstruction and who were decided to insert a metallic stent were processed in a different session. Cholangiograms were obtained from the existing catheters of these patients, and access was provided over the catheter with Amplatz wire. The catheter was removed, and a hemostatic valve sheath, whose distal end ended in intrahepatic bile ducts, was placed over the same wire. The placed sheath provided support for the placement of the balloon and stent catheters. Before the stent was placed, predilation was performed with balloons of 6 mm, 8 mm and 10 mm diameters. After this stage, self-expanding metallic stents (Wallstent, Boston Scientific, USA) with appropriate diameter and size in the form of telescopic or Y stents were placed according to the level and extension of the obstruction. After the stent was placed, all patients were dilated with balloons of 6 mm, 8 mm and 10 mm diameters, the diameter of the stent was increased, its adhering to the wall was enabled,

and bile passage was increased.

**Statistical analysis**

The statistical analyses were performed with SPSS 24.0 version (SPSS Inc, Chicago, IL) package program. Numerical variables were defined as mean±standard deviation (Mean±SD), median (minimum-maximum). Categorical variables were defined as percentage (%). The suitability of the variables to normal distribution was controlled by using the Kolmogorov-Smirnov test. The preprocedural and postprocedural bilirubin values of the patients were compared by using the Wilcoxon Signed Rank Test.

**Results**

A total of 49 patients as 26 males and 23 females were included in the study. The ages of the patients ranged between 8 and 87, and the mean age was 62.18±15.8 (Table 1). Thirty-eight (77.5%) of the patients included in the study underwent PTBD procedure due to malignant obstruction and 11 (22.4%) due to benign biliary pathologies. Twenty of the patients with malignancy had hilar cholangiocarcinoma, 11 had perampullary region tumor, 4 had gallbladder tumors, and 3 had distal bile duct tumors. Five of the patients, who underwent operation for benign biliary pathologies, had strictures in the hepaticojejunostomy anastomosis. Four patients were operated due to anastomotic stricture developed after living donor liver transplantation. PTBD was performed in two patients due to postoperative bile leakage. IE-BD catheter was inserted in 38 patients, while E-BD catheter was inserted in 11 cases (Table 1). In addition, E-BD catheter was inserted for the non-drained side in seven patients in whom IE-BD catheter was inserted. Metallic stenting was performed in two patients with a diagnosis of hilar cholangiocarcinoma and choledoch-invasive gallbladder tumor. The patient with hilar cholangiocarcinoma was predilated with balloons with 6 and 8 mm diameters, and a 9x80 mm metallic stent was inserted at the right and left lobe entrances as Y stent. In the patient, no complication developed during and after the procedure. The patient died three months later due to cardiopulmonary arrest. The patient with choledoch-invasive gallbladder tumor was predilated with balloons of 6, 8 and 10 mm diameters, and two metallic stents of 9x70 mm and 10x40 mm were inserted telescopically. The stent was followed up in the 5th month patently, and the patient did not come for follow-up afterwards.

The catheter diameter was increased by monitoring the status of the obstruction with monthly follow-ups of the patients who underwent balloon dilatation and 8F IE-BD catheter insertion due to postoperative benign stricture. Catheters were removed in the patients who had sufficient bile flow and improved clinical and laboratory values during follow-ups. In 45 (91.8%) patients who underwent the procedure, clinical findings such as jaundice and itching were found to regress after the procedure, while 39 (79.5%) patients stated that their pain decreased. The

preprocedural total bilirubin median value was 16.2 mg/dl (0.6-30.5), while the postprocedural total bilirubin median value was 6.3 mg/dl (0.7-26.9). The preprocedural and postprocedural direct bilirubin median values were obtained as 11.9 mg/dl (0.3-15) and 4.3 mg/dl (0.2-15), respectively. A significant decrease was detected in the postprocedural total and direct bilirubin values (p<0.001) (Table 2).

**Table 1.** Socio-demographic features, diagnoses, biliary drainage type and complication rates of patients

	Mean±SD/ n (%)
<b>Age</b>	62.18±15.8
<b>Gender</b>	
Male	26 (53.1)
Female	23 (46.9)
<b>Diagnoses</b>	
Hilar cholangiocarcinoma	20 (40.8)
Periampullary region tm	11 (22.5)
Gallbladder tm	4 (8.1)
Distal bile duct tm	3 (6.1)
Hepatico-jejunostomy anastomotic stenosis	5 (10.2)
Anastomotic stricture after liver transplant	4 (8.1)
Bile leak	2 (4.05)
<b>Biliary drainage type</b>	
IE-BD	38 (77.5)
E-BD	11 (22.5)
Metallic stenting	2 (4.05)
<b>Complication rates</b>	
Minor complications	10 (20.4)
Major complications	3 (6.1)

SD: Standart deviation, n: number, tm: tumor, IE-BD: internal- external biliary drainage, E-BD: external biliary drainage

**Table 2.** Change in total and direct bilirubin levels, obtained before and after PTBD procedure

Median (min-max)	*Before PTBD	*After PTBD	*P value
<b>T. Bil (mg/dl)</b>	16.2 mg/dl (0.6-30.5)	6.3 mg/dl (0.7-26.9)	<0.001
<b>D. Bil (mg/dl)</b>	11.9 mg/dl (0.3-15)	4.3 mg/dl (0.2-15)	<0.001

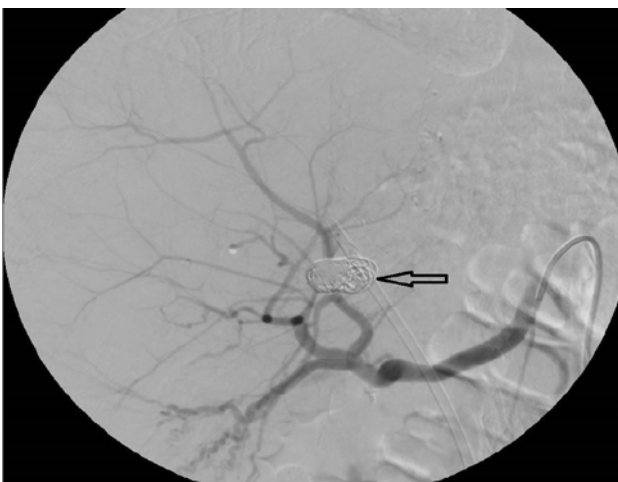
\*: Values are expressed as median (minimum-maximum) using the Wilcoxon signed rank test. T. Bil: Total bilirubin, D. Bil: Direct bilirubin, PTBD: percutaneous transhepatic biliary drainage

During and after the operation, 10 (20.4%) of the patients had minor complications while 3 patients had major complications (6.1%). In four patients, minor complications were self-limiting hemobilia and pain controlled with postoperative analgesics. Cholangitis developed in two patients after the operation. Cholangitis condition improved after the appropriate antibiotherapy. Catheter dislocation occurred in four patients, and their catheters

were revised. Postoperatively, sepsis developed in one patient as a major complication, and the patient died one day later. Massive hemobilia developed in another patient with periampullary region tumor and liver metastases. On the operation day, no focus was detected in the catheter angiography performed on the patient, and the patient died. Melena developed one month after the procedure in another patient who had a living liver transplantation and was operated due to anastomotic stenosis. In the radiological examination, pseudoaneurysm was detected in the hepatic artery anterior segment branch, and the aneurysm was coiled by catheter angiography (Figure 1, 2). During the follow-ups, the patient's melena stopped and became clinically stable.



**Figure 1.** The patient, who developed anastomotic stenosis after living liver transplantation and underwent PTBD, was admitted to the emergency department with melena one month later. A pseudoaneurysm, approximately 23x10 mm in size, was detected in the hepatic artery anterior segment branch in the patient who underwent digital subtraction angiography (open arrow).



**Figure 2.** The pseudoaneurysm of the same patient was treated with coil by super-selective insertion into the hepatic artery anterior segment branch (open arrow).

## Discussion

Percutaneous transhepatic biliary drainage is a procedure frequently applied in the practice of interventional radiology, in the treatment of many benign biliary pathologies, treatment and/or palliation of malignant biliary obstruction. Among malignant etiologies in patients who undergo drainage, periampullary region tumors, gallbladder carcinoma, cholangiocarcinoma, pancreatic adenocarcinoma and metastatic lymphadenopathy constitute the majority of cases (3). In our study, the most common malignant etiology in patients with PTBD was found to be hilar cholangiocarcinoma. In addition to symptoms such as itching and jaundice in biliary obstruction, clinical conditions such as cholangitis, liver and kidney failure secondary to cholestasis may develop. High bilirubin levels increase postoperative morbidity and mortality in patients with malignant biliary obstruction. Therefore, it is necessary to decrease the bilirubin values before the operation in these patients. Moreover, high bilirubin levels constitute a contraindication in patients who need chemotherapy and radiotherapy and in the application of local treatments such as radiofrequency ablation and transarterial chemo-radioembolization (6). In malignant obstruction, EBD, PTBD and surgical biliary reconstruction can be performed to enable bile flow (7). Although the surgical method is effective, it cannot be applied in most of the patients due to the accompanying morbidities and the stage of the disease. Drainage is provided with EBD or PTBD procedure (8). Although there are different results in the literature regarding the efficacy of EBD and PTBD in biliary drainage and complication rates, the generally accepted opinion is to perform EBD in distal obstructions and PTBD in proximal obstructions (1,3,9). In our study, EBD was first tried in the patients with distal obstruction, and PTBD was performed in the patients who had failed operation due to tumoral invasion of the ampulla. In addition, metallic stenting was performed in two patients who had malignant biliary stenosis and could not be surgically and endoscopically palliated.

Benign pathologies requiring biliary drainage are mostly postoperative anastomotic strictures, stone disease, sclerosing cholangitis and bile leakage (5). If benign biliary strictures are not treated, they may result in recurrent cholangitis, biliary cirrhosis, liver failure and death (10). Surgical approach, endoscopic stent insertion or PTBD can be applied in the treatment of benign biliary strictures. Therefore, evaluation of the patient by a team consisting of surgeon, gastroenterologist and interventional radiologist to decide which treatment method will be applied will increase the success rate. Various methods such as percutaneous biliary drainage catheter placement, balloon dilatation and stent placement can be used in the treatment of benign biliary stricture. Although all of these methods are used in interventional radiology practice, there is no consensus on the ideal technique (11). Patient's age, comorbidities, location and etiology of the

stricture are decisive in terms of selecting the treatment method (12,13). The percutaneous transhepatic approach is mostly preferred in intrahepatic stenosis cases, in cases where the endoscopic approach is unsuccessful or when EBD cannot be performed such as hepaticojejunostomy (14,15). In our series, the majority of the patients had postoperative anastomotic strictures, while two patients were operated due to bile leakage.

Our technical success was achieved as 100% in the patients who underwent PTBD within the specified date range. A decrease in bilirubin levels was achieved in 92% of patients. In the literature, the decrease in bilirubin levels has been reported as 80% and above (16,17).

Complications in percutaneous transhepatic biliary drainage operation are divided into two as minor and major complications. Major complications can be listed as the development of bleeding that requires blood transfusion, necessity of treatment in the intensive care unit after the operation, need for additional percutaneous drainage such as bilioma, hematoma, pneumothorax or bronchopleural fistula, stopping the bleeding with catheter angiography and death associated with the operation (16). In the literature, major complication rates vary between 4-25%, and the mortality rates associated with the procedure have been reported as 0-5.6 % (16). In our study, in accordance with the literature, the rate of major complications was found as 6.1%. The procedure-related mortality rate was found to be 4%. In a study conducted by Berquist et al., it was reported that more than 30% of the patients who underwent PTBD had cholangitis and more than 10% had sepsis (18). In a prospective study conducted by Clark et al. where they performed 480 biliary operations, 1 g cefotetan was given to the patients before the operation, and the sepsis rate was obtained as 2% (19). We also started with 1 g ceftriaxone prophylactically in all our patients before the procedure. Similarly, 2% of the patients developed postoperative sepsis. Although there is no consensus regarding the necessity of using prophylactic antibiotics in the literature, based on the results we obtained, we think that routine antibiotic prophylaxis should be performed (1,16). In the studies conducted, postoperative 30-day mortality rates are observed in the range of 4-30% (3,4,6,9,20). In our study, the 30-day mortality rate was found to be 10%. Procedure-related mortality was observed in two of these patients, and the other three patients died due to disease progression or comorbidities.

The relatively low number of the participants and the retrospective study design are considered as the limitations of our study.

In conclusion, PTBD is an efficient and reliable method performed for the treatment and palliation of malignant and benign biliary pathologies. The preprocedural and postprocedural complication rates are at a tolerable level, and the percutaneous treatment of some complications that may develop increases the applicability of the method.

**Ethical Approval:** This study conformed to the principles of the 2008 Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of Harran University, Medical Faculty, Turkey (Approval date: 30.03.2020 Number HRU/20.06.04).

**Author Contributions:**

Concept: O.D., M.K., İ.K.

Literature Review: O.D., S.S.

Design : O.D.

Data acquisition: O.D., M.K., İ.K.

Analysis and interpretation: O.D., M.K.

Writing manuscript: O.D.

Critical revision of manuscript: O.D., M.K.

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## References







- Covey AM, Brown KT. Percutaneous transhepatic biliary drainage. *Tech Vasc Interv Radiol* 2008;11: 14.
- Kim ES, Lee BJ, Won JY, Choi JY, Lee DK. Percutaneous transhepatic biliary drainage may serve as a successful rescue procedure in failed cases of endoscopic therapy for a post-living donor liver transplantation biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 38-46.
- Van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008; 18: 448-56.
- Makino T, Fujitani K, Tsujinaka T, Hirao M, Kashiwazaki M, Nakamori S, et al. The role of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with obstructive jaundice caused by local recurrence of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 54-7.
- Venbrux AC, Osterman FA Jr. Percutaneous management of benign biliary strictures. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001; 4: 141-6
- Zhang GY, Li WT, Peng WJ, Li GD, He XH, Xu LC. Clinical outcomes and prediction of survival following percutaneous biliary drainage for malignant obstructive jaundice. *Oncol Lett*. 2014;7:1185-90.
- Chu D, Adler DG. Malignant biliary tract obstruction: Evaluation and therapy. *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 2010; 8: 1033-44.
- Zhao XQ, Dong JH, Jiang K, Huang XQ, Zhang WZ. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *Dig Endosc.* 2015 ;27:137-45.
- Crosara Teixeira M, Mak MP, Marques DF, Capareli F, Carnevale FC, Moreira AM, et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with advanced solid malignancies: Prognostic factors and clinical outcomes. *J Gastrointest Cancer.* 2013;44:398-403.
- Csendes A, Diaz C, Burdiles P, Nava O, Yarmuch J, Maluenda F, et al. Indications and results of hepaticojejunostomy in benign strictures of the biliary tract. *Hepatogastroenterology*, 1992; 39: 333-6.
- Kapoor BS, Mauri G, Lorenz JM. Management of Biliary Strictures: State-of-the-Art Review. *Radiology.* 2018;289:590-603.
- Frattaroli FM, Reggio D, Guadalajara A, Illomei G, Pappalardo G. Benign biliary strictures: a review of 21 years of experience. *J Am Coll Surg*, 1996; 183: 506-13.
- Lillemoie KD, Pitt HA, Cameron JL. Current management of benign bile duct strictures. *Adv Surg*, 1992; 25: 119-74.



14. Born P, Rösch T, Brühl K, Sandschin W, Allescher HD, Frimberger E, et al. Long-term results of endoscopic and percutaneous transhepatic treatment of benign biliary strictures. *Endoscopy*, 1999; 31: 725-31.
15. Schumacher B, Othman T, Jansen M, Preiss C, Neuhaus H. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic therapy (PTT) in patients with definite benign anastomotic strictures after hepaticojejunostomy. *Endoscopy*, 2001; 33: 409-15.
16. Weber A, Gaa J, Rosca B, Born P, Neu B, Schmid RM, et al. Complications of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with dilated and nondilated intrahepatic bile ducts. *Eur J Radiol* 2009;72:412-7.
17. Pappas P, Leonardou P, Kurkuni A, Alexopoulos T, Tzortzis G. Percutaneous insertion of metallic endoprosthesis in the biliary tree in 66 patients: relief of the obstruction. *Abdom Imaging* 2003;28:678-83.
18. Berquist TH, May GR, Johnson CM, Adson MA, Thistle JL. Percutaneous biliary decompression: internal and external drainage in 50 patients. *Am J Radiol* 1981;136(5):901-6.
19. Clark CD, Picus D, Dunagan WC. Bloodstream infections after interventional procedures in the biliary tract. *Radiology* 1994;191:495-9.
20. Arıbaş BK, Arda K, Yakut F, Yılmaz K, Doğan K, Şahin G, ve ark. Malign bilier obstrüksiyonlarda ve eşlik eden bilomalarda perkütan bilier drenaj. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010;9: 16-21.

## Erkek Hastalarda Üretroplasti Başarısını Etkileyen Risk Faktörleri – Tek Merkez Sonuçları

### Risk Factors Affecting Success of Urethroplasty in Male Patients – Single Center Results

Yavuz Onur DANACIOĞLU<sup>1</sup> , Ubeyd SUNGUR<sup>1</sup> , Fatih AKKAŞ<sup>2</sup> ,  
Mert BİRİNCİ<sup>1</sup> , Mustafa SOYTAŞ<sup>3</sup> , Abdulmutalip ŞİMŞEK<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye

#### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde üretroplasti yapılan erkek hastalar incelenerek olguların sonuçları ve üretroplasti başarısı üzerine etkili risk faktörleri araştırıldı.

**Materyal ve metod:** Bu retrospektif çalışmada, üretra darlığı olan erkek hastalarda tek cerrah tarafından uygulanan farklı üretroplasti tekniklerini takiben tedavi başarısını etkileyen faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler kullanılmıştır.

**Bulgular:** 102 erkek hastada gerçekleştirilen üretroplasti vakalarında ortalama yaş 49 yıl, ortalama darlık uzunluğu 3,9 cm ve başarı oranı % 84 olarak belirlendi. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre diyabetes mellitus (DM) varlığı, önceden geçirilmiş üretratomia interna (İÜ) sayısı ve darlık uzunluğu üretroplasti başarısını öngören faktörler olarak tanımlandı. (OR 1.257; 95% CI 0.073-0.909; p=0.035, OR 5.343; 95% CI 2.233-12.782; p=0.005 ve OR 8.683; 95% CI 2.950-25.561; p=0.025)

**Sonuç:** Üretroplasti, üretra darlığı tedavisinde altın standart bir cerrahi prosedür olmakla beraber DM varlığı, birden çok İÜ öyküsü ve uzun darlıklar tedavi başarısızlığı ile ilişkilidir. Üretroplasti teknikleri birden çok faktör ile değerlendirilmeli ve deneyimli merkezlerde gerçekleştirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Üretra Darlığı; Üretroplasti; Greft Üretroplasti; Uç uca anastomoz

#### Abstract

**Background:** In this study, male patients who underwent urethroplasty in our clinic were examined, and the outcome of the cases and the risk factors affecting the success of urethroplasty were investigated.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, univariate and multivariate analyzes were used to determine the factors affecting treatment success following different urethroplasty techniques performed by a single surgeon in male patients with urethral stricture.

**Results:** In the urethroplasty cases performed in 102 male patients, the mean age was 49 years, the mean stenosis length was 3.9 cm, and the success rate was 84%. According to the results of the multivariate analysis, the presence of diabetes mellitus (DM), the number of previous urethrotomy interna (IU) and the length of the stenosis were defined as the factors predicting the success of urethroplasty. (OR 1.257; 95% CI 0.073-0.909; p=0.035, OR 5.343; 95% CI 2.233-12.782; p=0.005 and OR 8.683; 95% CI 2.950-25.561; p=0.025)

**Conclusions:** Although urethroplasty is the gold standard surgical procedure in the treatment of urethral strictures, the presence of DM, multiple IU history, and long strictures are associated with treatment failure. Urethroplasty techniques should be evaluated with multiple factors and performed in experienced centers.

**Keywords:** Urethral Stricture; urethroplasty; Graft Urethroplasty; end-to-end anastomosis

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Ubeyd SUNGUR**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Zuhuratbaba Mah, Dr. Tevfik Sağlam Cd No:11, 34147 Bakırköy/İstanbul

E-mail: ubeydsungur@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 08.10.2021

Kabul tarihi / Accepted: 04.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1007386

## Giriş

Üretra darlığı, akut yaralanma, enflamatuar durumlar, üretral enstrümantasyon veya iyatrojenik müdahaleler sonucunda epitel dokusu ve korpus spongiozumun kronik fibrozisi ile seyreden süreç içinde üretral lümenin daralmasıdır (1). Darlığın lokalizasyonu, uzunluğu, darlık alanındaki fibrozis derecesi, cerrahın deneyimi, hastanın ve cerrahın seçimi ile birlikte birçok tedavi yöntemi tanımlanmıştır (2). Güncel tedavide direkt görüş internal üretrotomi (İÜ), tekrarlanabilir olması, basit tekniği ve düşük maliyeti ile uygun hastalarda ilk seçenektir (3). Üretral dilatasyon veya endoürolojik prosedürler ile uygulanan konservatif tedaviler başarılı sonuçlar sunabilse de gelişebilecek epitelyal fibrozis ve nüks, açık üretroplasti seçeneğini her zaman akılda tutmamızı gerektirmektedir. Güncel kılavuzlar üretroplastiyi bir endoskopik girişimden sonra ve darlık nüksü için yüksek riskli hastalar için altın standart yöntem olarak önermektedir (4).

Modern uygulamada kullanılan çok çeşitli üretroplasti teknikleri vardır. Tüm tekniklerde ortak amaç minimal yan etki ile etkin ve uzun dönem başarılı sonuçlar sunabilmektir. Üretral rekonstrüktif cerrahiye karar verme oldukça nüanslıdır. Üretral darlığın özellikleri, önceki tedaviler, cerrahın deneyimi, hastanın komorbiditeleri, greft materyalinin varlığı ve kalitesi dahil olmak üzere çok sayıda faktörün dikkate alınmasını gerektirmektedir (5).

Üretroplasti, üretral darlıkların tedavisinde en etkili yöntem olarak tanımlanmış olsa da, üretroplasti sonrasında da rekürrens riski mevcuttur (6). Darlık rekürrensi ile ilişkili faktörlere ilişkin çelişkili çalışmalar mevcut olsa da günümüzde bu konu da halen bir konsensüs bulunmamaktadır (7,8).

Bu çalışmada, kliniğimizde üretral darlık tanısıyla uygulanan üretroplasti tekniklerinin başarı sonuçları ve tedavi başarısızlığını öngören bağımsız faktörler belirlenmeye çalışılmıştır.

## Materyal ve Metod

Hastanemiz etik kurulu onayı alındıktan sonra Ocak 2015 ve Ocak 2020 tarihleri arasında üretra darlığı tanısı ile üretroplasti operasyonu yapılan hastalar retrospektif olarak analiz edildi. Çalışmaya 18-80 yaş aralığındaki erkek hastalar dahil edildi. Dışlama kriterleri olarak panüretral darlığı olan, başarısız hipospadias cerrahi öyküsü olan, radyoterapi öyküsü olan ve takipsiz kalan hastalar olarak belirlendi. Hastaların demografik özellikleri, üretral darlığın lokalizasyonu, uzunluğu, darlığın etiyojisi, önceden yapılmış endoskopik girişimler ve sayıları, sistostomi varlığı, üretroplasti tekniğinin tipi, anastomoz tekniği, peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar ve ek cerrahi girişim gerekliliği kaydedildi. Tüm olgulara operasyon öncesi genital, perineal, nörolojik muayene, üroflowmetri ve post-miksiyonel rezidü kontrolü yapıldı. Operasyon endikasyonu, Avrupa üroloji derneği kılavuzu önerileri doğrultusunda konuldu (9). Operasyon öncesi gerekli olgularda sistostomi yapıldı. Tüm hastalara preoperatif idrar kültürü ve antibiyogram ve retrograd/ antegrad üretrografi (RUG/AUG) yapıldı.

İdrar kültüründe sterillik sağlandıktan sonra operasyon yapıldı. Tüm operasyonlar tek cerrah (A.Ş.) tarafından uygulandı. Çalışma için Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 2021-299 numaralı etik kurul onayı alındı. Bu klinik çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi.

## Cerrahi Teknik

Operasyon öncesi değerlendirmelerde genellikle 2.5 cm'den kısa, tam veya tama yakın darlıklı hastalarda UUAU (Uç Uca Anastomoz Üretroplasti) tercih edilirken, nüks sayısı fazla, 3 cm'den uzun darlıklı hastalarda BMGU (Bukkal Mukozal Greft Üretroplasti) uygulandı.

Genel anestezi altında orotrekeal veya gereklilik halinde nazal entübasyon uygulanarak litotomi pozisyonu altında operasyonlar uygulandı. Derin ven trombozunun engellenmesi için tüm hastalarda mekanik kompresyon cihazı kullanıldı. Anestezi induksiyonu öncesi antibiyotik 2. kuşak sefalosporin ile profilaksi yapıldı.

Üretral lümenin tam tıkalı olmadığı hastalarda darlık üretroplasti öncesinde yapılan üretroskopi ile tekrar değerlendirilerek mesaneye kılavuz tel gönderildi. Ardından skrotum altından raphe çizgisi hizalanarak orta hat perineal vertikal insizyon yapıldı. Bulbospongios kas orta hattın ayrılarak bulber üretraya ulaşıldı. Bazı hastalarda bu aşamada fleksibl sistostomi ile üretroskopi yapılarak darlık alanı transluminasyon ile belirlendi. Tam obstrükte hastalarda suprapubik sistostomi hattı kullanılarak fleksibl sistoskop yardımı ile antegrad üretroskopi yapıldı. Korpus spongiozum gerekli künt ve keskin disseksiyonlar ile korpus kavernozumdan ayrıldı. Operasyon sırasında belirlenen darlık uzunluğu da göz önüne alınarak cerrahın tercihinine göre UUAU veya BMGU tekniklerinden birinin uygulanmasına karar verildi. Operasyon bitiminde tüm hastalara suprapubik mesane kateteri takıldı.

UUAU uygulanan hastalarda mobilize edilen üretra foley sonda ile darlık yeri tam olarak tespit edildikten sonra transekte edildi. Proksimal ve distal üretra uçları dorsal ve ventralden spatüle edilerek normal mukoza yapısına ulaşıncaya kadar fibrotik dokuların eksizyonu yapıldı. Üretranın her iki ucu yakınlaştırılıp gerilimsiz bir anastomozun uygunluğu kontrol edildikten sonra anastomozu geçildi. Anastomoz esnasında gerginlik kaygısı var ise korporal seperasyon yapılarak ek mesafe kazanıldı. Ardından dorsalden başlayarak mukozalar uç uca gelecek şekilde iki adet 3-0 V-loc sütür yardımıyla 16 Fr foley sonda üzerinden üretra anastomozu devamlı olacak şekilde yapıldı. Üretra korpus kavernozumuna dorsalden sütür edilerek stabilizasyonu sağlandı. Bulbospongios kasların yaklaştırılması sonrasında cilt altı ve cilt uygun şekilde kapatıldı ve baskılı pansuman uygulandı. Gerilimsiz bir anastomozun UUAU ile sağlanamayacağı düşünülen uzun üretral darlığa sahip olan hastalarda ise üretra mobilize edildikten sonra dorsal üretrotomi yapılarak üretra tam kat kesilmeden fibrotik segment üretra mukozasına dek insize edildi. Darlık uzunluğu netleştirildikten sonra greft boyutu

hesaplanıp stenon kanalı işaretlenip korunarak bukkaal mukozada greft alanı kalemle çizildi. İşaretlenen alana dental iğne yardımıyla adrenalini serum fizyolojik ile submukozal hidrodistanسیون uygulandı. Greft alanının dışına traksiyon sütün koyuldu. 11 numara bistüri ile işaretli alan sınırları insize edildi. Traksiyon sütürleri yardımıyla makas kullanılarak mukozal greft keskin diseksiyonla elde edildi. Kanama kontrolü bipolar koter ile sağlanarak greft boyutuna göre mukoza kapatılmadan veya rapid vicryl sütün ile sütünle edilip kapatılarak greft alanı pansumanı yapıldı. Çıkarılan bukkaal mukozal greft hazırlandıktan sonra darlık boyunca uretranın dorsal kısmına gelecek şekilde korpus kavernozum üzerine 4-0 poliglekaprom (monokril) ile sütünle edilerek tespit edildi. Ardından Greft üzerinde yapılan ince insizyonlar ile fenestrasyon sağlanarak altında oluşabilecek hematoma grefti eleve etmesi önlenmeye çalışıldı. Ardından mesaneye gönderilen 16 F foley sonda üzerinden açılan uretra kısmının kenarları ve greft dokusu devamlı tarzda 4-0 monokril sütünle edildi. Korpus kavernozum stabilizasyonu ardından sonraki aşamalar UUAU tekniği ile benzer şekilde uygulandı.

#### Operasyon sonrası takip

Takip protokolünde erken dönemde operasyon günü yatak istirahati ardından postoperatif 1. gün hastaların mobilizasyonu sağlandı. Bukkaal mukoza alınan hastalara antibiyotik tedavisine ek olarak oral antiseptik verildi. Postoperatif 3.gün hastalar sonda ve sistostomi kateteri ile taburcu edildiler. Postoperatif dönemde UUAU uygulanan hastalara 14.günde, BMGU yapılan hastalara ise 21.günde kontrol yapıldı. Öncelikle perikateteral RUG yapılarak ekstrasvazasyon olup olmadığı değerlendirildi. Ekstrasvazasyon izlenmeyen hastalarda öncelikle uretral kateter çıkarıldı. Sistostomi kateteri klemlenerek 1 gün boyunca takip edildi, ertesi gün sorun izlenmeyen hastaların sistostomi kateteri de çekildi. Operasyon sonrası altıncı hafta, üç, altı ve on ikinci aylarda ardından yıllık olacak şekilde hastaların kontrol takipleri yapıldı. Kontrollerde tüm hastalara üroflowmetri ve fleksibl uretroskopi yapılırken gereklilik durumunda RUG çekildi. Operasyon başarısı; subjektif semptomların gerilemesi, normal üroflowmetri ( $Q_{max} > 15 \text{ ml/sn}$ ) değerleri, normal RUG, fleksible sistoskop'un uretradan rahatça geçirilmesi ve hastaların ek cerrahi girişim veya müdahale gerekliliği olmadan takip edilmeleri olarak tanımlanmıştır (10).

Çalışmamızın primer sonlanım noktası üretroplasti başarısı oldu. Sekonder sonlanım noktası ise başarı sonuçlarını etkileyebilecek değişkenlerin belirlenmesi idi.

#### İstatistiksel Analiz

Kategorik veriler sayı ve yüzde şeklinde verildi. Devamlı değişkenler için veriler ortalama ve standart sapma verilerek sunuldu. Devamlı değişkenlerin dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki bağımsız grubun ortalamaları student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılmadıkları takdirde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin frekansları Pearson Chi-square testi veya Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  değerinde istatistiksel anlamlılık ol-

duğu kabul edildi. Üretroplasti sonrası uretra darlığı gelişimini öngören faktörleri belirlemek için univariable ve multivariable binary lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analiz, Statistical Package of Social Sciences sürüm 21 (IBM SPSS Statistics; IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak yapıldı.

#### Bulgular

Dahil etme kriterlerini karşılayan 102 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve incelenen klinik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların %64,7'de geçirilmiş İÜ ve ortalama 2,45 İÜ öyküsü mevcut idi. Hastaların preoperatif maksimum zirve akımı ( $Q_{max}$ ) değeri 5,06 ml/s idi. Preoperatif uygulanan RGU'da hastaların ortalama uretral darlık boyutları 3,89 cm olarak ölçüldü. Hastaların sırasıyla darlık alanları bulber uretra (%56,9), posterior uretra (%21,6), penil+bulber uretra (%18,6) ve distal uretra (%2,9) olarak belirlendi. Hastaların %87,3'üne primer olarak üretroplasti uygulanırken, %9,8'e sekonder, %2,9'a tersiyer olarak üretroplasti uygulandı. Hastaların %48,5'e UUAÜ, %50,5'e BMGU uygulandı. Peroperatif hastaların %18,6'a pubektomi uygulanırken, %60,8'e korporal seperasyon uygulandı. Hiçbir hastada peroperatif komplikasyon gözlenmedi. Ortalama operasyon süresi  $106 \pm 28,8$  dak. idi. Postoperatif dönemde toplam 8 (%7,8) hastada komplikasyon gözlendi (enfeksiyon (n:5), hematoma (n:2), fistül (n:1)). Hastaların ortalama 30,9 aylık takiplerinde başarı oranı % 84,3 olarak tespit edildi ve hastaların postoperatif ortalama  $Q_{max}$  değeri 19,2 ml/s idi. Başarı sağlanan hastalar grup 1 (n:86), başarı sağlanamayan hastalar ise grup 2 (n:16) olarak ikiye ayrıldı. Grup 1'deki hastaların ortalama İÜ sayısı, grup 2'dekilere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi ( $p < 0,001$ ). Preoperatif ve perioperatif değerlendirilen ortalama darlık uzunlukları grup 1'de, grup 2'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha kısa idi ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Postoperatif yapılan değerlendirmede grup 1'deki hastaların ortalama idrar akım hızları grup 2'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi ( $p = 0,003$ ) (Tablo 2).

Tablo 3, üretroplasti başarısını etkileyebileceği düşünülen faktörler için tek ve çok değişkenli analizlerin sonuçlarını göstermektedir. Buna göre diyabetes mellitus (DM) varlığının (OR 1.257; 95% CI 0.073-0.909;  $p = 0.035$ ) ve geçirilmiş ortalama İÜ sayısının (OR 5.343; 95% CI 2.233-12.782;  $p = 0.005$ ) ve RGU ölçümlerindeki ortalama darlık uzunluğunun (OR 8.683; 95% CI 2.950-25.561;  $p = 0.025$ ) üretroplasti başarısızlığı için anlamlı belirleyici faktörler olduğu tespit edildi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Değer
Hasta sayısı	102
Ortalama yaş ± SS, yıl	49,6 ± 18,1
Ortalama VKİ ± SS, (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 4,49
Etiyoloji, (%)	
Eksternal travma	36 (35.3)
İyatrojenik	56 (54.9)
İdiyopatik	16 (9.8)
DM, (%)	14 (13.7)
Sigara öyküsü, (%)	44 (43.1)
Koroner Arter Hastalığı, (%)	18 (17.6)
Hipertansiyon, (%)	21 (20.6)
Geçirilmiş İÜ varlığı, (%)	66 (64.7)
Önceden Geçirilmiş İÜ sayısı ± SS	2.45 ± 1.36
Medyan (Aralık)	2 (0-6)
Üretroplasti, (%)	
Primer	89 (87.3)
Sekonder	10 (9.8)
Tersiyer	3 (2.9)
Preoperatif suprapubik sistostomi varlığı, (%)	47 (46.1)
Ortalama preoperatif Q maks ± SS (ml/s)	5.06 ± 3.58
Preoperatif ortalama idrar akım hızı ± SS (ml/s)	3,97 ± 2,83
Preop ortalama PMRV ± SS (ml)	55,5 ± 38,2
RGU'de Ortalama Darlık Uzunluğu ± SS (cm)	3,89 ± 0,67
Perioperatif Ortalama Darlık Uzunluğu ± SS, (cm)	3,64 ± 0,65
Darlık Yeri, (%)	
Distal	3 (2.9)
Bulber	58 (56.9)
Posterior	22 (21.6)
Penil + Bulber	19 (18.6)
Operasyon Tipi, (%)	
Uç Uca Anastomoz Üretroplasti	50 (48.5)
Augmentasyon Üretroplasti	52 (50.5)
Pubektomi, n(%)	19 (18.6)
Korporal Seperasyon, n(%)	62 (60.8)
Ortalama Operasyon süresi ± SS, dak.	106 ± 28,8
Komplikasyon, n(%)	
Hematom	2 (2.0)
Enfeksiyon	5 (4.9)
Fistül	1 (1.0)
Ortalama postoperatif Q max ± SS (ml/s)	19,2 ± 4,34
Postoperatif ortalama PMRV ± SS (ml)	27,9 ± 29,0
Ameliyat sonuçları, n(%)	
Başarılı Üretroplasti	86 (84,3)
Yeniden operasyon	7 (6.9)
Dilatasyon Programı	9 (8.8)
Ameliyat sonrası ek cerrahi, (%)	
İÜ	5 (4.9)
Üretroplasti	1 (1.0)
Perineostomi	1 (1.0)
Ortalama takip ± SS, ay	30,9 ± 4,84

SS, standart sapma; VKİ, vücut kitle indeksi; DM, Diyabetes mellitus; KAH, koroner arter hastalığı; HT, hipertansiyon; KBH, kronik böbrek hastalığı; İÜ, İnternal Üretrotomi; PMRV, işeme sonrası kalan hacim; MLOS, ortalama darlık uzunluğu; RGU, retrograd üretrografi; OS, Operasyon süresi

**Tablo 2.** Üretroplasti Başarısı Açısından Grupların Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1 (n:86)	Grup 2 (n:16)	P değeri
Ortalama yaş ± SS, yıl	49,9 ± 17,8	48,1 ± 20,0	0,718 *
Ortalama VKİ ± SS, (kg/m <sup>2</sup> )	26,1 ± 4,52	27,7 ± 4,22	0,217 *
Etiyoloji, (%)			
Eksternal travma	33 (38.4)	3 (18.8)	0.200 \$
İyatrojenik	46 (53,5)	10 (62,5)	
İdiyopatik	7 (8.1)	3 (18.8)	
DM, (%)	9 (10,5)	5 (31.3)	0.042 #
Sigara, (%)	39 (45,3)	5 (31.3)	0.296\$
KAH, (%)	15 (17.4)	3 (18.8)	1.000#
HT, (%)	19 (22.1)	2 (12.5)	0,514#
İÜ öyküsü, (%)	53 (61.6)	13 (81.3)	0.132\$
Ortalama İU sayısı ± SS	1,98 ± 0,93	4,46 ± 1,24	<0,001
Üretroplasti, n(%)			
Primer	76 (88.4)	13 (81.3)	0,497#
Sekonder	8 (9.3)	2 (12,5)	
Tersiyer	2 (2.3)	1 (6.3)	
Preoperatif suprapubik sistostomi, (%)	41 (47.7)	6 (37,5)	0.453\$
Ortalama preopatif Q maks ± SS (ml/s)	5,10 ± 3,66	4,85 ± 3,24	0,792*
Preoperatif ortalama idrar akım hızı ± SS (ml/s)	4.00 ± 2.88	3,76 ± 2,58	0.757*
Preoperatif ortalama PMRV ± SS (ml)	54,9 ± 38,5	59,1 ± 37,5	0,685*
RGU'de Ortalama Darlık Uzunluğu ± SS (cm)	3,76 ± 0,62	4,56 ± 0,51	<0,001 *
Perioperatif Ortalama Darlık Uzunluğu ± SS, (cm)	3.51 ± 0.56	4,37 ± 0,61	<0,001*
Darlık yeri, n(%)			
Distal	2 (2.3)	1 (6.3)	0.251#
Bulber	52 (60.5)	6 (37,5)	
Posterior	18 (20,9)	5 (31.3)	
Penil + bulber	14 (16.3)	4 (25.0)	
Operasyon tipi, (%)			
UUUAU (1)	45 (52,3)	5 (31.3)	0.174#
BMGU (2)	41 (47.7)	11 (68.8)	
Pubektomi, (%)	16 (18.6)	3 (18.8)	1.000#
Korporal Seperasyon, (%)	53 (61.6)	9 (56.3)	0.686\$
Ameliyat sonrası suprapubik sistostomi, (%)	73 (84,9)	15 (93,8)	0.691#
Komplikasyon, n(%)			
Hematom	1 (16,7)	1 (50.0)	1.000#
Enfeksiyon	4 (66,7)	1 (50.0)	
Fistül	1 (16,7)	0 (0)	
Ortalama postoperatif Q max ± SS (ml/s)	19,8 ± 4,38	16,5 ± 2,87	0,005*
Postoperatif ortalama idrar akım hızı ± SS (ml/s)	14,1 ± 3,08	12,1 ± 1,85	0,003**
Postoperatif ortalama PMRV ± SS (ml)	27,8 ± 28,7	28,5 ± 31,2	0,937*
Ortalama takip süresi ± SS (ay)	31,0 ± 4,86	30,7 ± 4,83	0,844*
Ortalama OS ± SS (dakika)	104 ± 23,5	120 ± 47.1	0,262**

Grup 1: Başarılı Üretroplasti Grubu Grup 2: Başarılı olmayan Üretroplasti Grubu; SS, standart sapma; VKİ, vücut kitle indeksi; DM, Diyabetes Mellitus; KAH, koroner arter hastalığı; HT, hipertansiyon; KBH, kronik böbrek hastalığı; İÜ, İnternal Üretrotomi; PMRV, işeme sonrası kalan hacim; ODU, ortalama darlık uzunluğu; RGU, retrograd üretrografi; OS, Operasyon Süresi \* Bağımsız Örneklem t testi

\$ Pearson Ki-kare

# Fisher Kesin testi

\*\* Mann Whitney u test

**Tablo 3 :** Üretroplasti başarısızlığını öngören faktörler için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	OR	%95 CI	P değeri	OR	%95 CI	P değeri
Yaş (yıl)	0.995	0.966-1.024	0.715			
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	1.075	0.958-1.207	0.218			
Etiyoloji (idiyopatik)	2.189	0.910-5.265	0.080			
DM	1.257	0.073-0.909	<b>0.035</b>	0.068	0.006-0.829	0.035
Şişmanlık Öyküsü	0.548	0.175-1.711	0.300			
KAH	1.010	0.257-3.965	0.989			
HT	0.504	0.105-2.413	0.391			
İU Öyküsü	2.698	0.715-10.186	0.143			
Ortalama İU Sayısı	5.343	2.233-12.782	<b>&lt;0.001</b>	7.654	1.846-31.735	0.005
Üretroplasti (Tersiyer)	0.395	0.247-34.609	2.923			
Ameliyat öncesi sistostomi	0.659	0.220-1.972	0.455			
Ortalama preop Qmax	0.980	0.843 - 1.139	0.790			
Preop ortalama idrar akışı	0.970	0.802-1.173	0.754			
Preop ortalama PMRV	1.003	0.989-1.017	0.682			
RGU'da ODU	8.683	2.950-25.561	<b>&lt;0.001</b>	30.645	1.532-61.308	0.025
Perioperatif ODU	2.670	1.136-6.277	<b>0.024</b>			
Darlık yeri (Penil+bulber)	0.571	0.041-8.049	0.678			
Augmentasyon Üretroplasti	2.415	0.773-7.540	0.129			
Pubektomi	1.010	0.257-3.965	0.989			
Korporal Seperasyon	0.801	0.272-2.355	0.686			
Ameliyat sonrası sistofiks	2.671	0.324-21.999	0.361			
Komplikasyon	1.905	0.349-10.406	0.457			

## Tartışma

Literatürde birçok çalışma farklı tekniklerle uygulanan üretroplasti sonuçlarını sunmaktadır. Ancak geniş hasta serisine sahip çalışmamız üretroplasti uygulanan hastalarda başarıyı etkileyen faktörleri belirlemektedir ve bu konuda literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Üretral darlıklar hastaların yaşam kalitesini bozmakla beraber genel sağlık durumunu tehdit eden önemli bir sorun oluşturmaktadır. Üretral darlıklarda ilk seçenek tedavi olarak İU akla gelmekle beraber başarılı bir İÜ için esas endikasyon 2 cm'den kısa, primer, izole darlık izlenen hasta grubudur (11). Üretral darlık tedavisi için altın standart olan üretroplasti operasyonu, çoğu üroloji uzmanının çok az deneyime sahip olduğu teknik bir prosedür olarak uygulanmaktadır (12).

Transüretal girişimler doku hasarını artırarak darlığı daha komplike hale getirebilir. İnflamasyon fibrozisi tetikleyerek olumsuz etkiyi daha da artırır (13). Literatür incelendiğinde önceden başarısız İÜ varlığının üretroplasti başarısına etkisi ile ilgili farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Barbagli ve ark. yaptığı bir çalışmada daha önce başarısız İÜ öyküsünün üretroplasti başarısını etkilemediği sonucuna varmıştır (14).

Ancak minimal invaziv olması, kolay ve tekrar uygulanabilirliği endikasyon dışında tekrarlayan İU uygulamaları ile sonuçlanmaktadır. Tekrarlayan İU ile hem başarı giderek azalmakta hem de üretroplasti başarısını olumsuz etkilediği belirtilmektedir (15). Kessler ve ark. çalışmasında üretroplasti başarısızlığı için iki veya daha fazla İÜ öyküsünün risk faktörü olduğu belirtilmiştir (16).

Bizim çalışmamızda da İU sayısındaki artışın üretroplasti başarısını olumsuz etkilediğini ve böyle bir etkinin diğer faktörlerden bağımsız olduğunu gösterdik.

Üretra darlığının uzunluğu, üretroplasti başarısı için önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (17). Üretroplasti başarısızlığı ile ilişkili risk faktörlerini araştıran Breyer ve ark. 443 hastayı içeren çalışmasında üretral darlık uzunluğunun üretroplasti başarısında prediktif faktör sonucuna varmış ve 4 cm darlık uzunluğu cut-off değer olarak belirtilmiştir (18). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda darlık uzunluğu nüks açısından önemli bir risk faktörü olarak tanımlandı. Çalışmamızda başarılı grupta perioperatif ortalama darlık uzunluğu 3.51 ± 0.56 cm iken, başarı sağlanamayan grupta darlık uzunluğu 4,37 ± 0,61 cm olarak ölçüldü. Darlık uzunluğu, yapılacak ameliyatın tipini belirlemede en önemli faktördür. Buna göre, anastomotik teknikler genellikle kısa darlıklar için uygulanırken, uzunluğu artmış olanlar için doku transferleri gerekir. Daha uzun darlıklarda defektif yüzey alanı düşünülürken, iskemi riskini artıran ve daha yüksek nüks riskiyle sonuçlanan kapsamlı doku transferleri gerektirir. Tam bir görüş birliği olmadan çoğu merkez UUAU için kabul edilebilir maksimum darlık uzunluğunu 2 cm olarak belirlese de 5 cm'e kadar olan darlıklarda UUAU'nin yapılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (19). Kısa darlıklarda uygulanan anastomotik teknikler ile daha uzun darlıklarda uygulanan augmentasyon üretroplasti başarılarını karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (20,21).

Çalışmamızda UUAÜ ile BMGÜ arasında anlamlı başarı farkı saptanmamıştır. Cerrahi detayların yanı sıra, üretral darlıkların yönetimindeki başarı, risk faktörü analizi ve uygun prosedür seçimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Farklı darlık uzunlukları için ve üretranın farklı bölgelerinde çeşitli prosedürler belirtilmiştir. Bununla birlikte, cerrahi prosedür seçimi konusunda hiçbir kılavuz net bir algoritma sunmamaktadır (22). Üretroplastide teknik seçilirken tüm faktörler göz önünde bulundurularak öncelikle eksizyon ve uç uca anastomoz daha basit ve uygun hastalarda ilk seçilecek yöntem olmalıdır. Gerilimsiz anastomozun gerekliliği açısından korporal seperasyon ve pubektomi uygulanabilir ancak tüm bunlara rağmen anastomoz sağlanamayabilir ve augmentasyon teknikleri kaçınılmaz olur (23).

Uzun segment darlıklarda çeşitli flep ve greftler kullanılır. Skrotal veya penil flepler ile mesane, dudak, dil ve yanak mukozası en sık kullanılan greftlerdendir (24).

Güncel uygulamada başarı oranı daha yüksek olduğundan greft teknikleri flep tekniklerine göre daha sık uygulanmaktadır. Daha kolay elde edilebilir oluşu, alınan bölgede ciddi hasar oluşturmaması, üretra epiteline uyumu gibi faktörlerle değerlendirildiğinde bukkal mukozal greft ile üretroplasti günümüzde altın standart olarak sayılmaktadır (25). Greft yerleşiminde de farklı teknikler uygulanmaktadır. İlk ventral onlay teknik ardından dorsal onlay teknik tanımlandı ve günümüzde en sık uygulanan tedavi modalitesi olarak yerini almıştır. Daha sonra ventral uretrotomi dorsal inlay (Asopa tekniği), ventral uretrotomi dorsal inlay ve ventral onlay (Palminteri) teknikleri gibi bir çok teknik tanımlandı (26). Literatürde bukkal mukozal greft kullanılarak augmentasyon üretroplastisi için dorsal ve ventral tekniğin başarı oranlarında fark saptanmamıştır (27).

Henüz pratikte rutin olarak kullanılsa da alıcı bölgede morbidite ve doku kaybına neden olmaması, istenilen boyutta elde edilebilme gibi avantajları olan doku mühendisliği ile elde edilen greftlerin kullanımı gelecekte uygulamada yeniliklere yol açabilir (28).

Chapman ve ark. yaptığı çalışmada darlık uzunluğu, komorbiditeler, obezite ve enfeksiyon durumlarının darlık tekrarı ile ilişkili olduğu belirtilmiş, DM, tütün maruziyeti ve hasta yaşının nüks oranını artırmadığı sonucuna varılmıştır (7). Çalışmamızda tütün maruziyetinin üretroplasti başarısı üzerine etkisi anlamlı sonuçlanmamış fakat DM hastalarında üretroplasti başarısı çok değişkenli analizler sonrasında anlamlı olarak düşük sonuçlanmıştır. Darlık uzunluğu ve geçirilmiş cerrahiler dışında hasta özelliklerinin üretroplasti başarısı üzerine etkisi incelendiğinde tütün kullanımı ve DM varlığında mikrovasküler hasar sebebiyle olumsuz etkiye yol açabileceği literatürde belirtilmiştir (18).

Çalışmamızın mevcut kısıtlılıkları, tek merkezli tasarımı, göreceli olarak az sayıda hastanın dahil edilmesi ve retrospektif olmasıdır. Yaşam kalitesi göstergesi ve erektil fonksiyonların bulunmaması da bir sınırlama olarak değerlendirilebilir. Ayrıca çalışmamızda uygulanan üretroplasti tekniklerinin başarılarının ayrı ayrı kaydedilmemesi de bir kısıtlama olarak değerlendirilebilir. Üretroplastinin başarısının tanımı konusunda fikir birliği yoktur. Bir çok çalışmada Qmaks 15 ml/s'nin üzerinde olması başarı kriteri olarak belirlenirken rutin kontrol sistoskopisi genelde önerilmez. Çalışmamızda ise tüm hastalara kontrol sistoskopileri yapılmış, ek girişim gerekmemesinin başarı kriteri kabul edilmesi Qmaks değerine etki eden diğer faktörlerin başarı oranını etkilemesinin önüne geçmiştir. Çalışmamızda da bunu destekleyecek şekilde başarılı grupta Qmaks ortalaması, başarısız gruba göre anlamlı olarak yüksek ve 15 ml/s'nin üzerinde saptanmıştır. (p<0.05)

### Sonuç

Üretroplasti, üretra darlığı tedavisinde etkili altın standart cerrahi yöntem olarak yüksek başarı oranlarına sahip bir prosedürdür. Başarılıyı etkileyen hastalara ve cerrahi tekniğe

ait bir çok faktör bulunmaktadır. Çalışmamız üretroplasti uygulanan hastalarda başarıyı etkileyen faktörleri belirlemektedir ve bu konuda literatüre katkı sağlayabilecektir. Ancak gelecekte yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalar üretroplasti başarısını ölçmede, tedavi algoritmasının netleşmesinde ve hasta seçiminde etkin rol oynayabilir.

**Etik onam:** Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.06.2021 tarih ve 2021-299 protokol kodlu etik kurul onayı alınmıştır.

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** Y.O.D, A.Ş.

**Literatür Tarama:** F.A, M.B.

**Tasarım:** U.S, F.A.

**Veri toplama:** M.B, M.S.

**Analiz ve yorum:** Y.O.D, U.S.

**Makale yazımı:** U.S, Y.O.D

**Eleştirel incelenmesi:** M.S, A.Ş.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

### Kaynaklar

1. Mundy AR, Andrich DE. Urethral trauma. Part I: Introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU International*, 2011; 108(3):310-327.
2. Cooperberg MR, McAninch JW, Alsikafi NF, Elliott SP. Urethral Reconstruction for Traumatic Posterior Urethral Disruption: Outcomes of a 25-Year Experience. *J. Urol.* 2007; 178(5):2006-2010.
3. Ferguson GG, Bullock TL, Anderson RE, Blalock RE, Brandes SB. Minimally invasive methods for bulbar urethral strictures: A survey of members of the American urological association. *Urology*, 2011; 78(3):701-706.
4. Wessells H, Angermeier KW, Elliott S, Gonzalez CM, Kodama R, Peterson AC. et al. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. *J. Urol.* 2017; 197(1):182-190.
5. Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*. 2014; 83(Suppl 3):1-7.
6. Barbagli G, Montorsi F, Balo S, Sansalone S, Loreto C, Butnaru D et al. Treatments of 1242 bulbar urethral strictures: multivariable statistical analysis of results. *World J. Urol.* 2019; 37(6):1165-1171.
7. Chapman D., Kinnaird A., Rourke K.. Independent Predictors of Stricture Recurrence Following Urethroplasty for Isolated Bulbar Urethral Strictures. *J. Urol.* 2017; 198(5):1107-1112.
8. Fuehner C, Dahlem R, Fisch M, Vetterlein MW. Update on managing anterior urethral strictures. *Indian Journal of Urology*. 2019; 35(2): 94-100.
9. F. C.-J. N. Lumen (Chair), N. O. K. Dimitropoulos, T. Greenwell, F.E. Martins, M. W. S. Riechardt, F. E. Guidelines Associates: R. Barratt, G. Chan, and W. V. R. La Rocca, A. Ploumidis, "EAU Guidelines on Urethral Strictures | Uroweb," European Association of Urology, 2021.

- <https://uroweb.org/guideline/urethral-strictures/#6> (accessed Aug. 01, 2021).
10. E.Robine E, Rigaud J, Luyckx F, Le Clerc Q.-C, Madec F.-X, Bouchot O.et al. Analysis of success rates of urethroplasty for adult male bulbar urethral stricture: A systematic review. *Prog. Urol.* 2017; 27(2): 49-57.
  11. Santucci R., Eisenberg L.. Urethrotomy Has a Much Lower Success Rate Than Previously Reported. *J. Urol.* 2010; 183(5): 1859-1862.
  12. 12 Choi J., Lee CU., Sung HH.Learning curve of various type of male urethroplasty. *Investig. Clin. Urol.* 2020; 61(5): 508-513.
  13. Waxman SW, Morey AF. Management of urethral strictures. 2006; 367(9520): 1379-1380.
  14. Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M., Guazzoni G., Turini D. Long-Term Outcome Of Urethroplasty After Failed Urethrotomy Versus Primary Repair. *J. Urol.* 2001; 165(6 Pt 1): 1918-1919.
  15. Hudak SJ, Atkinson TH, Morey AF. Repeat transurethral manipulation of bulbar urethral strictures is associated with increased stricture complexity and prolonged disease duration. *J. Urol.* 2012; 187(5): 1691-1695.
  16. Kessler TM., Schreiter F., Kralidis G., Heitz M., Olianias R., Fisch M.. Long-term results of surgery for urethral stricture: A statistical analysis. *J. Urol.* 2003; 170(3): 840-844.
  17. Blaschko SD, McAninch JW, Myers JB, Schlomer BJ, Breyer BN. Repeat urethroplasty after failed urethral reconstruction: Outcome analysis of 130 patients. *J. Urol.* 2012; 188(6): 2260-2264.
  18. Breyer BN, McAninch JW, Whitson JM, Eisenberg ML, Mehdizadeh JF, Myers JB et al. Multivariate Analysis of Risk Factors for Long-Term Urethroplasty Outcome. *J. Urol.* 2010; 183(2): 613-617.
  19. Morey AF, Kizer WS. Proximal bulbar urethroplasty via extended anastomotic approach--what are the limits?. *J. Urol.* 2006; 175(6): 2145-9.
  20. Choudhary AK., Jha NK. Is anastomotic urethroplasty is really superior than BMG augmented dorsal onlay urethroplasty in terms of outcomes and patient satisfaction: Our 4-year experience. *Can. Urol. Assoc. J.* 2015; 9(1-2): E22-26.
  21. Joshi P., Kaya C., Surana S., Desai D.J.,Orabi H, Iyer S.et al. Ön üretra darlığının tanısına karar vermede yeni bir yöntem: Metilen mavisi boyasının kullanılması. *Turkish J. Urol.* 2017; 43(4): 502-506.
  22. Yalçınkaya F, Kartal İ.Critical analysis of urethroplasty for male anterior urethral stricture: a single-center experience, *World J. Urol.* 2020; 38(9): 2313-2319.
  23. Guralnick ML, Webster GD. The augmented anastomotic urethroplasty: indications and outcome in 29 patients. *J. Urol.* 2001; 165(5): 1496-1501.
  24. Browne B. M., Vanni A. J.. Use of Alternative Techniques and Grafts in Urethroplasty. *Urologic Clinics of North America.* 2017; 44(1): 127-140.
  25. Bhargava S., Chapple C. R.. Buccal mucosal urethroplasty: Is it the new gold standard?. *BJU International.* 2004; 93(9): 1191-1193.
  26. Bakbagli G, Palminteri E, Guazzoni G, Montorsi F, Turini D, Lazzeri M. Bulbar urethroplasty using buccal mucosa grafts placed on the ventral, dorsal or lateral surface of the urethra: Are results affected by the surgical technique?. *J. Urol.* 2005; 174(3): 955-958.
  27. Şimşek A, Yenice MG, Şeker KG, Arıkan Y, Çolakoğlu Y, Şam E, et al. Evaluation of the results of dorsolateral buccal mucosal augmentation urethroplasty. *Turkish J. Urol.* 2019; 45(3): 223.
  28. 28 Simsek A, Aldamanhori R, Chapple CR, MacNeil S. Overcoming scarring in the urethra: Challenges for tissue engineering. *Asian Journal of Urology.* 2018; 5(2): 69-77.



# Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kafa Travmalı Hastaların Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi ve Risk Skorlarının Prognosa Etkisi

## Retrospective Evaluation of Patients with Head Trauma Followed Up in the Intensive Care Unit and Effect of Risk Scores on Prognosis

Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ<sup>1</sup> , Taner ENGİN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Kafa travması sık görülen ve yoğun bakım takibi gerektirebilen önemli bir halk sağlığı problemidir. İlerleyen teknolojiler ve yoğun tedavilere rağmen kafa travması geçiren hastaların prognozu kötüdür ve çoğunda sekel ve/veya ölüm gözlenmektedir. Bu nedenle, kafa travmalarında kötü prognoza sahip olan yüksek riskli hastaları belirleyebilmek önemlidir. Glasgow koma skalası (GKS), yaralanma şiddet skoru (injury severity score, ISS) ve revize travma skoru (RTS) kafa travmalı hastaların ilk değerlendirilmesinde olumsuz sonuçları tahmin etmede ve klinik karar vermede en çok kullanılan puanlama sistemleridir. Çalışmamızın amacı kafa travması nedeniyle hastanemiz yoğun bakımında takip edilen hastaların klinik özelliklerini sunmak ve kullanılan klinik risk skorlarının hastane içi sonuçlarına etkisini saptamaktır.

**Materyal ve metod:** Ocak 2019 – Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakımında kafa travması nedeniyle takip edilen 104 hasta geriye dönük olarak tarandı ve çalışmamıza dahil edildi. Hastaların dosyaları, arşiv kayıtları ve hastane otomasyon kayıt sistemi ayrıntılı olarak incelendi. Tüm hastaların GKS, ISS ve RTS değerleri belirlenerek prognoza etkileri incelendi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortancası 24.5 (12.0-39.8) yıl ve 85'i (%81,7) erkek cinsiyette idi. Başvurudaki GKS ortancası 13 (9.3-15.0), ISS ortancası 25 (25-41), RTS ortancası ise 11 (9-12) olarak tespit edildi. 19-64 yaş aralığı dışındaki diğer tüm yaş kategorilerinde kafa travmasının en sık nedeni yüksekten düşme idi. Ancak, bu yaş aralığında en sık neden patlama veya ateşli silah yaralanması (%31.4) idi. Hastane içi ölüm 16 (%15.4) hastada meydana geldi. Hastane içi ölüm gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında; ölüm gelişen hastaların başvuru sırasındaki ISS değerleri anlamlı olarak daha yüksek iken ( $P<0.001$ ), RTS ( $P<0.001$ ) ve GKS ( $P<0.001$ ) değerleri anlamlı olarak daha düşük idi. RTS'nin hastane içi ölümü öngördürmedeki AUC değeri (0.968), ISS (0.947) ve GKS'nin (0.866) AUC değerlerinden daha yüksek olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamızda, yoğun bakımda yatan kafa travmalı hastalarda günlük pratikte en çok kullanılan risk skorlarının hastane içi ölümü öngörmedeki rolleri araştırıldı. Her ne kadar başvurudaki risk skorları hastane içi prognozu kötü olabilecek yüksek riskli hastaları öngörmede iyi bir tanısal değere sahip olsa da, RTS'nin diğer klinik risk skorlarına göre ölümü öngörmede daha üstün bir skor olduğu tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Kafa travması, hastane içi ölüm, klinik risk skorları

### Abstract

**Background:** Head trauma is an important public health problem that is common seen and may require intensive care follow-up. Despite advanced technologies and intensive treatments, patients with head trauma have poor prognosis and sequelae and/or death have been observed most of these patients. Therefore, it is important to identify high-risk patients with poor prognosis in head trauma. Glasgow coma scale (GCS), injury severity score (ISS) and revised trauma score (RTS) are the most widely used scoring systems for predicting adverse outcomes and clinical decision making in the initial evaluation of patients with head trauma. The aim of our study is to present the clinical characteristics of patients followed in the intensive care unit of our hospital due to head trauma and to determine the effect of used clinical risk scores on in-hospital outcomes.

**Materials and Methods:** A total of 104 patients who were followed up in intensive care unit of our hospital due to head trauma between January 2019 and May 2021 were retrospectively screened and included in our study. Patient files, archive records and hospital automation recording system were examined comprehensively. GCS, ISS and RTS values of all patients were determined and their effects on prognosis were examined.

**Results:** The median age of the patients was 24.5 (12.0-39.8) years and 85 (81.7%) were male. The median GCS was 13 (9.3-15.0), ISS was 25 (25-41), and RTS was 11 (9-12) on admission. The most common cause of head trauma was falls from height in all age categories except the 19-64 age range. However, the most common cause was explosion or gunshot injury (31.4%) in this age group. In-hospital mortality was developed in 16 (15.4%) patients. When compared with patients who did not develop in-hospital mortality, patients who developed mortality had significantly higher ISS values ( $P<0.001$ ), whereas lower RTS ( $P<0.001$ ) and GCS ( $P<0.001$ ) values on admission. The AUC value of RTS (0.968) for predicting in-hospital mortality was found to be higher than the AUC values of ISS (0.947) and GCS (0.866).

**Conclusions:** In our study, the role of the most commonly used risk scores in daily practice for predicting in-hospital mortality was investigated in head trauma patients hospitalized in the intensive care unit. Although all risk scores on admission had a good diagnostic value in predicting high-risk patients with poor in-hospital prognosis, RTS was found to be superior score than other clinical risk scores for predicting mortality.

**Keywords:** Head trauma, in-hospital mortality, clinical risk scores

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ**  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye

E-mail: tugbbabingol@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 08.09.2021

Kabul tarihi / Accepted: 09.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.992695

## Giriş

Kafa travmaları tüm dünyada sık görülen, fonksiyonel bozukluklar ve ölümlere neden olabilen ve yoğun bakım takibi gerektirebilen önemli bir sağlık sorunudur (1,2). Ülkemizde ve tüm dünyada şehirleşme ve endüstrileşmenin doğal bir sonucu olarak iş kazaları ve trafik kazaları ile son yüzyılda yaşanan büyük savaşlara ve bireysel silahlanmaya bağlı ateşli silah yaralanmaları kafa travmalarının en sık nedenleridir (3,4). Ülkelere ve hatta bölgelere göre sıklığı değişmekle beraber yıllık kafa travması sıklığı 100.000'de 200-300 olarak bildirilmektedir (5). Yoğun tedavilere rağmen özellikle de ağır kafa travması geçiren hastaların çoğunda ya sekel kalmakta ya da ölüm gözlenmektedir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre, her yıl ölüm veya hastane yatışı ile sonlanacak kadar ciddi en az 10 milyon kafa travması olayı meydana gelmekte ve yılda 80.000 kişinin kafa travmasına bağlı olarak sakat kaldığı bildirilmektedir (6). Bu nedenle, kafa travması ile başvuran hastalarda ilk müdahale çok hızlı bir şekilde yapılmalı ve kötü prognoza sahip olabilecek yüksek riskli hastalar belirlenmelidir.

Kafa travması sonrası prognozu etkileyen en önemli faktörler hastaya acil serviste etkili bir şekilde müdahale edilmesi, cerrahi müdahale gereken hastaların hızlı bir şekilde operasyona alınması ve yoğun bakım ünitesindeki izlem sürecidir. Bu hastaların tanı ve tedavisindeki esas amaç, sekonder beyin hasarına neden olabilecek olayları en aza indirmektir (7,8). İlk başvuruda kötü prognoza sahip yüksek riskli hastaları belirleyebilmek, bu hastalara uygulanacak multidisipliner yaklaşımlar ile sekel ve ölüm oranları azaltmak açısından önemlidir. Bu amaçla birçok parametre, özellikle de bazı klinik skorlama sistemleri, kullanılabilir. Glaskow koma skalası (GKS), yaralanma şiddet skoru (injury severity score, ISS) ve revize travma skoru (RTS) kafa travmalı hastaların ilk değerlendirmesinde olumsuz sonuçları tahmin etmede ve klinik karar vermede en çok kullanılan puanlama sistemleridir (9,10).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, ülkemizde çocuk ve genç erişkinlerde kafa travmasının daha sık olduğu ve erkeklerin kadınlara göre daha fazla kafa travmasına maruz kaldıkları gösterilmiştir (1,3,5). Ancak, ülkemizde tüm verilerin toplandığı bir havuz ve merkezi kayıt sisteminin henüz tam olarak sağlıklı çalışmamasından dolayı kafa travmasının insidansı ve epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler yetersizdir. Ek olarak, kullanılan klinik risk skorlarının hastane içi ölüm ilişkisini inceleyen çalışmalarda oldukça kısıtlıdır. Çalışmamızın amacı kafa travması nedeniyle hastanemize başvuran ve yoğun bakımda takip edilen hastaların klinik özelliklerini sunmak, yaş kategorilerine göre altta yatan etiyolojik faktörleri belirlemek ve kullanılan klinik risk skorlarının hastane içi ölüme etkisini saptamaktır.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma, Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra (tarih: 07.06.2021, no: HRU/21.11.18), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Ocak 2019 – Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine tekli veya çoklu

travma nedeniyle başvuran hastalar içerisinde kafa travması mevcut olan ve bilgisayarlı beyin tomografisi çekilen hastalar geriye dönük olarak tarandı. Hastaların verileri için hasta dosyaları, arşiv kayıtları ve hastane otomasyon kayıt sistemi ayrıntılı olarak incelendi. Verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak, belirtilen tarihlerde kafa travması nedeniyle yoğun bakım ünitemize yatırılarak tedavi edilmiş olan 104 hasta çalışmaya dahil edilerek kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm hastaların temel demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, travma etiyojisi, eşlik eden travma mevcudiyeti, ilk başvurudaki Glaskow Koma Skalası (GKS), revize edilmiş travma skoru (RTS) ve yaralanma şiddeti skoru (ISS) değerleri, cerrahi müdahale gereksinimleri, yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri ve bu süredeki gereksinimleri, ilk başvuru anındaki laboratuvar ve bilgisayarlı beyin tomografisi verileri ile hastane içi sonlanımları kaydedildi. Böylece hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları elde edilerek değerlendirmeler yapıldı. Tüm hastaların GKS, ISS ve RTS'leri hesaplanırken güncel literatürde belirtilen sistem değerlendirmeleri yapılarak buna göre puanlandırmalar yapıldı (9,10). Ek olarak hastalar yaş gruplarına göre kategorize edilerek (0-2 yaş: bebeklik dönemi, 3-5 yaş: oyun çocuğu dönemi, 6-18 yaş: okul çocuğu dönemi, 19-64 yaş: erişkin dönemi, ≥ 65 yaş: ileri yaş dönemi) altta yatan etiyolojik sebep ayrıntılı olarak incelendi.

## İstatistiksel analiz

Çalışmadaki verilerin analizi için SPSS 20.0 programı kullanıldı. İncelenen değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi ve bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ortanca (25.-75. çeyreklikler) şeklinde gösterildi ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak gösterildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Başvurudaki skorların hastane içi ölümü öngördürmede eğri altında kalan alanlarını (AUC değerlerini) belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) curve analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza hastanemiz yoğun bakımında kafa travması nedeniyle yatırılmış 104 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 24.5 (12.0-39.8) yıl idi. Yaş kategorilerine bakıldığında hastaların %3,8'i (4 hasta) 0-2 yaş aralığında, %6,7'si (7 hasta) 3-5 yaş aralığında, %26,9'u (28 hasta) 6-18 yaş aralığında, %49'u (51 hasta) 19-64 yaş aralığında ve %13,5'i (14 hasta) 65 yaş ve üzerinde idi. Başvurudaki skorlara bakıldığında; GKS ortancası 13 (9.3-15.0), ISS ortancası 25 (25-41), RTS ortancası ise 11 (9-12) olarak tespit edildi. Kafa travmasının en sık nedeni %45,2 ile yüksekte düşme idi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kafa travması ile yatırılan hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuru sebepleri ve eşlik eden travmalar

Değişkenler	Olgu (n = 104)	%
Cinsiyet		
Erkek	85	81.7
Kadın	19	18.3
Ek hastalık (%)	11	10.6
Hipertansiyon	8	7.7
Geçirilmiş serebrovasküler olay	3	2.9
Koroner arter hastalığı	2	1.9
Hastaneye başvuru sebepleri		
Yüksekten düşme	47	45.2
Araç dışı trafik kazası	3	2.9
Araç içi trafik kazası	15	14.4
Motosiklet kazası	8	7.7
Darp	14	13.5
Patlama veya ateşli silah yaralanması	17	16.4
Eşlik eden travmaların dağılımı		
Maksillofasial travma	22	21.2
Göğüs ve/veya akciğer travması	14	13.5
Batın travması	4	3.8
Ortopedik travma	11	10.6

**Tablo 2.** Yaş kategorilerine göre travma nedenlerinin dağılımı

	0-2 yaş n = 4, (%)	3-5 yaş n = 7, (%)	6-18 yaş n = 28, (%)	19-64 yaş n = 51, (%)	≥65 yaş n = 14, (%)
Yüksekten düşme	3 (75)	5 (71.4)	16 (57.1)	13 (25.5)	10 (71.4)
Trafik kazaları	1 (25)	2 (28.6)	6 (21.4)	14 (27.4)	3 (21.3)
Araç dışı trafik kazası	1	0	1	0	1
Araç içi trafik kazası	0	1	3	10	1
Motosiklet kazası	0	1	2	4	1
Darp	0 (0)	0 (0)	5 (17.9)	8 (15.7)	1 (7.1)
Patlama veya ateşli silah yaralanması	0 (0)	0 (0)	1 (3.6)	16 (31.4)	0 (0)

**Tablo 3.** Kafa travması ile yatırılan hastalardaki beyin tomografisi bulguları

Değişkenler	Olgu	%
Epidural kanama	64	61.5
Subdural kanama	35	33.7
Subaraknoid kanama	24	23.1
İntraserebral kanama	12	11.5
Lineer fraktür	13	12.5
Çökme fraktürü	21	20.2
Pnömoşefali	5	4.8
Kafa kaidesi kırığı	1	1.0

Yaş kategorilerine göre travma nedenlerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir. Yapılan değerlendirmede 19-64 yaş aralığı dışındaki diğer tüm yaş kategorilerinde kafa travmasının en sık nedeninin yüksekten düşme olduğu görüldü. 19-64 yaş aralığında ise kafa travmasının 1. en sık nedeni patlama veya ateşli silah yaralanması (%31,4) iken, 2. en sık nedeni ise trafik kazaları (%27,4) idi.

Hastaların başvuru sırasındaki beyin tomografi bulguları Tablo 3'te gösterilmektedir. Beyin tomografisi bulgularına

bakıldığında; epidural hematoma (%61,5), subdural hematoma (%33,7) ve subaraknoid kanamanın (%23,1) en sık görülen patolojiler olduğu tespit edildi. Hastaların hastaneye yatışı sırasında alınan kan örnekleri Tablo 4'te sunulmaktadır. Beyaz küre sayısı dışında diğer temel biyokimyasal, kan gazı ve hemogram parametrelerinin ortalama ve/veya ortanca değerlerinin referans aralıklar arasında olduğu saptandı.

**Tablo 4.** Kafa travması ile yatırılan hastaların hastaneye başvurularındaki laboratuvar değerleri

Değişkenler	Sonuç	Referans aralık
Üre, mg/dl	28.5 (22.0-26.0)	10-50
Kreatinin, mg/dl	0.7 ± 0.3	0.7-1.2
Sodyum, mEq/L	138.8 ± 2.9	136-145
Potasyum, mEq/L	4.2 ± 0.5	3.5-5.1
CRP, mg/L	1.0 (0.5-3.3)	0-5
Albümin, g/dl	4.1 ± 0.6	3.5-5.2
pH	7.4 ± 0.1	7.31-7.41
Laktat, mmol/L	1.8 (1.2-2.8)	0.5-2.2
Beyaz küre, x10 <sup>3</sup> /ml	14.0 (9.9-18.3)	3.7-10.1
Hematokrit, %	39.5 ± 5.7	37.7-53.7
Trombosit, x10 <sup>3</sup> /ml	266.8 ± 84.1	155-400

**Tablo 5.** Kafa travması ile yatırılan hastaların hastanede kalış süreleri, hastanedeki gereksinimleri ve sonlanımları

Değişkenler	Olgu (n = 104)	%
Operasyon gereksinimi	42	40.4
Mekanik ventilatör gereksinimi	34	32.7
İnotrop gereksinimi	19	18.3
Hemodiyaliz gereksinimi	2	1.9
<b>Kan ürünleri gereksinimi</b>		
Eritrosit süspansiyonu	38	36.5
Taze donmuş plazma	29	27.9
Trombosit süspansiyonu	4	3.8
Trakeostomi	4	3.8
Beyin ölümü	3	2.9
Bakım hastası	4	3.8
<b>Sonuç</b>		
Taburcu	84	80.8
Ölüm	16	15.4
Sevk	1	1
Tedaviyi reddetme	3	2.9

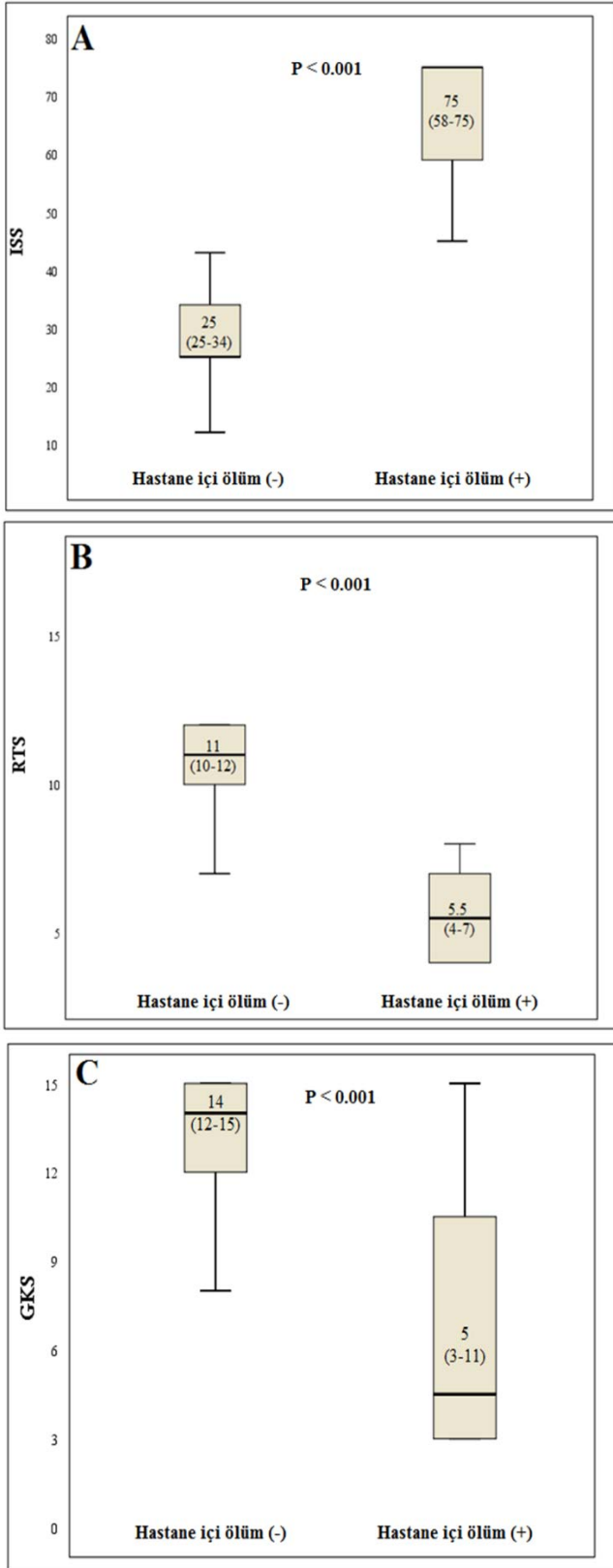
Beyaz küre sayısı ise referans aralıklarından daha fazla olarak tespit edildi. Korelasyon analizinde; lökosit sayısı ISS ( $r=0.361$ ,  $p<0.001$ ) ile pozitif bir şekilde korele iken, GKS ( $r=-0.437$ ,  $p<0.001$ ) ve RTS ( $r=-0.398$ ,  $p<0.001$ ) ile negatif bir şekilde korele idi.

Hastaların hastanede kalış süreleri, hastanedeki gereksinimleri ve sonlanımları Tablo 5'te gösterilmektedir. Hastaların yoğun bakımda kalış süresi ortalama 3 (1-5) gün idi ve 34 (%32,7) hastada mekanik ventilatör gereksinimi oluştu. 19 (18.3) hastada yoğun bakım takibi sırasında inotrop gereksinimi, 2 (%1,9) hastada ise geçici hemodiyaliz gereksinimi meydana geldi. Hastane içi ölüm 16 (%15,4) hastada görüldü.

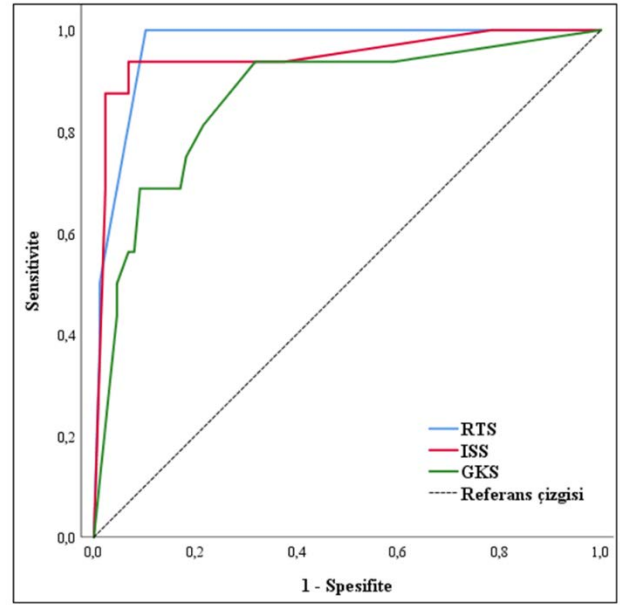
Ölümlerin sebepleri incelendiğinde; 7 (%43,75) hastada patlama veya ateşli silah yaralanmasına bağlı, 5 (%31,25) hastada yüksekten düşmeye bağlı, 3 (%18,75) hastada araç içi trafik kazasına bağlı, 1 (%6,25) hastada ise dışı trafik kazasına bağlı ölüm meydana geldiği görüldü.

Beyin tomografisi sonuçlarına bakıldığında; ölen hastalarda subdural kanama (11 [%68.8]), subaraknoid kanama (8 [%50]) ve epidural kanama (4 [%25]) sıklıklarının oldukça yüksek olduğu, ancak lineer fraktür (1 [%6.3]), çökme fraktürü (1 [%6.3]) ve pnömosefali (0 [%0]) sıklıklarının oldukça nadir olduğu tespit edildi. Ölüm gözlenen hastaların %43,75'inde ek bir travma mevcut idi. Ek olarak, ölen hastaların 12'si (%75) 19-64 yaş aralığında iken, 4'ü ise (%25) 65 yaş ve üstündeki hastalar idi.

Çalışmamızda ayrıca, başvurudaki skorların hastane içi ölüm ile ilişkisi de incelendi. Hastane içi ölüm gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında; hastane içi ölüm gelişen hastaların başvuru sırasındaki ISS değerleri anlamlı olarak daha yüksek iken (Şekil 1A), RTS (Şekil 1B) ve GKS (Şekil 1C) değerleri anlamlı olarak daha düşük idi. Bu 3 skorun hastane içi ölümü öngördürmedeki AUC değerleri ROC curve analizi ile belirlendi. RTS'nin hastane içi ölümü öngördürmedeki AUC değeri (0.968), ISS (0.947) ve GKS'nin (0.866) AUC değerlerinden daha yüksek olarak tespit edildi (Şekil 2).



**Şekil 1.** Hastane içi ölüm gözlenen ve gözlenmeyen grupların yaralanma şiddet skorlarının (A), revize travma skorlarının (B) ve Glasgow Koma Skalalarının (C) karşılaştırılması



**Şekil 2.** Yaralanma şiddet skoru, revize travma skoru ve glasgow koma skalasının hastane içi ölümü öngördürmedeki ROC curve analizi

## Tartışma

Bu çalışmamızda, yoğun bakım ünitemize yatırılarak takip ve tedavi edilmiş olan 104 kafa travmalı hastanın klinik özelliklerini geriye dönük olarak inceledik. Çalışmamızın ana bulguları şu şekilde özetlenebilir: (I) kafa travmalı hastaların büyük bir çoğunluğu (%81,7) erkek cinsiyette ve en sık olarak 19-64 yaş aralığında (%49) idi, (II) 19-64 yaş aralığı dışındaki diğer tüm yaş kategorilerinde kafa travmasının en sık nedeni yüksekten düşme iken, bu yaş aralığında en sık neden patlama veya ateşli silah yaralanması idi, (III) hastane içi ölüm gözlenen hastaların büyük çoğunluğu 19-64 yaş aralığında (%75) idi ve en sık etiyolojik neden patlama veya ateşli silah yaralanması (%43,75) idi, (IV) başvuru zamanındaki revize travma skoru, hastane içi mortaliteyi öngörmede diğer skorlara göre (ISS ve GKS) daha yüksek bir duyarlılığa sahipti. Kafa travmaları; şehirleşme, endüstrileşme ve son yıllarda yaşanan savaşlar ile bireysel silahlanmaya bağlı olarak tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan ciddi bir durumdur (1-4,11). Yapılan çalışmalarda kafa travmalarına bağlı ölümün tüm travmalara bağlı ölümlere oranının 1/3 olduğu belirtilmektedir (11,12). Meydana getirdiği sakatlıklar, iş gücü kaybı ve sağlık giderleri de düşünüldüğü zaman kafa travmaları önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Eğitim ve alınacak önlemler ile sıklığı azaltılabilecek olan kafa travmaları hakkında literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak, ülkemizde konu ile ilgili detaylı çalışmalar nispeten yetersizdir. Biz de ülkemizin veri tabanına katkıda bulunmak amacıyla, bu çalışmamızda yoğun bakımda yatarak tedavi gören kafa travmalı hastaların klinik özelliklerini, yaş kategorilerine göre altta yatan etiyolojik nedenleri ve başvurudaki skorların hastane içi ölüme etkisini inceledik.

Yapılan çalışmalarda özellikle genç erişkinlerin kafa travmalarına daha sık maruz kaldıkları ve erkeklerde kafa travması sıklığının kadınlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (12-15). Bizim çalışmamızda da yoğun bakımda yatarak tedavi gören kafa travmalı hastaların büyük bir çoğunluğunun erkek cinsiyette olduğu ve erkeklerde kadınlara oranla 4,5 kat daha sık kafa travması meydana geldiğini tespit ettik. Ek olarak, çalışmamızda kafa travmalarının yaklaşık yarısının 19-64 yaş aralığında olduğunu saptadık. Dolayısıyla çalışmamızda elde edilen verilerin mevcut literatür bilgileri ile örtüştüğü söylenebilir. Özellikle bu yaş gurubundaki erkeklerde daha sık kafa travması görülmesinin nedeni, bu kişilerin günlük hayatta sosyokültürel olarak daha fazla aktif olmalarına ve çalışma açısından daha etkin bir rol oynamalarına bağlanabilir. Bu nedenle, özellikle de bu yaş gurubundaki kişilere yönelik eğitimler yapılması koruyucu hekimlik açısından önem arz edebilir.

Kafa travmasının sıklığı ve kafa travmasının etiolojisinde rol oynayan faktörler ülkelere ve hatta bölgelere göre bile değişiklik göstermektedir (5). Çalışmamızda yoğun bakımda yatarak tedavi gören kafa travmalı hastaların etiyojilerinde en sık nedenin yüksekten düşme (%45,2) olduğu tespit edildi. Çalışmamıza benzer şekilde daha önce yapılan çalışmalarda da kafa travmalarında en sık nedenin yüksekten düşme olduğu belirtilmektedir (3, 11-13). Yüksekten düşmenin bu denli sık olmasının nedeni bölgenin sosyokültürel özelliğinden kaynaklanabilir. Yaz aylarında havanın aşırı sıcak olması nedeniyle damda yatmaların sık olması ve olguların çoğunluğundan damdan düşmelerin önemli bir etiyojistik neden olduğu söylenebilir. Çalışmamızda ek olarak yaş kategorilerine göre etiyojistik nedenlerine bakıldı ve 19-64 yaş aralığı dışındaki diğer tüm yaş kategorilerinde kafa travmasının en sık nedeninin yüksekten düşme olduğu tespit edildi. Daha önceki çalışmalarda bu yaş aralığında özellikle de trafik kazalarının en önemli neden olduğu rapor edilmiş olsa da (3,4,11), çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak bu yaş gurubunda kafa travmasının en sık nedeninin patlama veya ateşli silah yaralanması (%31,4) olduğu, trafik kazalarının ise bu yaş kategorisinde 2. en sık etiyojistik neden olduğu görüldü. Bunun nedeni bölgenin sosyokültürel özelliklerinden ve jeopolitik konumundan kaynaklanabilir. Bölgede, bireysel silahlanmanın fazla olması ve bölgeye komşu ülkelerde devam eden savaflara bağlı olarak bu yaş grubunda ateşli silah yaralanmaları daha sık meydana gelmiş olabilir. Çalışmamızda yoğun bakım takibindeki sonlanımlara baktığımızda, hastaların %15,4'ünde (16 hasta) hastane içi ölüm gözlemlendi. Çalışmamızdaki ölüm oranları ülkemizde yapılan diğer çalışmalardaki ölüm oranları ile benzerlik göstermektedir (4,12). Ölüm gelişen hastalar incelendiğinde, ölümün en sık nedenin patlama veya ateşli silah yaralanmasına (%43,75) bağlı olduğu tespit edildi. Ek olarak, ölüm gözlenen hastaların %43,75'inde ek bir travma mevcut idi. Çalışmamıza benzer şekilde daha önceki çalışmalarda da ateşli silah yaralanmalarına bağlı kafa travmalarında ölümün daha sık olduğu ve diğer sistem travmalarının eşlik ettiği hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (2,14,16).

Bulgularımız mevcut literatür verilerini desteklemektedir. Kafa travması ile başvuran hastalarda ilk başvuru anında hangi hastaların daha riskli olduğunu belirlemek hayati öneme sahiptir. Daha yüksek riske sahip olan hastaları önceden tespit edebilmek, bu hastalara multidisipliner yaklaşımlar ve daha yoğun bir takip-tedavi süreci ile prognoz iyileştirilebilir (17,18). Bu amaçla günlük pratikte en sık kullanılan skorlama sistemleri GKS, ISS ve RTS'dir. Yapılan çalışmalarda, başvuru sırasında düşük GKS ve RTS skorunun ve yüksek ISS skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (9,19-21). Çalışmamızda da hastane içi ölüm gözlenen hastalarda GKS ve ISS skorlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu ve ISS skorunun ise daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu bulgular, kafa travması ile başvuran olgularda başvuru anındaki GKS, ISS ve RTS'nin yüksek riskli hastaları saptamada ve prognozu belirlemede kullanılabilecek önemli birer risk skorları olduklarını göstermektedir. Ancak bu risk skorlarından hangisinin ölümü daha iyi öngördüğü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (19). Yousefzadeh-Chabok ve ark.'ları çalışmalarında ISS, RTS ve travma skoru-yaralanma şiddet skorunun (TRISS) skorlarını karşılaştırmış ve TRISS'in hastane içi ölümü öngörmeye diğer skorlara göre daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (9). Ancak bu çalışmada sadece yaşlı hastalar incelendiği için elde edilen bulguları tüm travma hastalarına genelleleyemeyiz. Bizim çalışmamızda ise tüm yaş gurubundaki hastalar incelenmiş ve bu 3 klinik skorun hastane içi ölümü öngörmedeki performanslarını belirlemek için ROC curve analizi yapılmıştır. Yapılan analizde RTS için eğri altında kalan alan (0.968), ISS (0.947) ve GKS (0.866) için eğri altında kalan alandan daha fazla idi. Bulgular, kafa travması ile yoğun bakımda izlenen hastalarda başvurudaki RTS'nin diğer skorlara göre yüksek riskli hastaları öngörmeye daha iyi bir tanısallığa sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, konu hakkında daha iyi bilgi sahibi olmak için ileriye dönük ve çok sayıda hastanın incelendiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda, travmadan sonra ölçülen kan lökosit düzeyinin travmanın şiddetine bağlı olarak arttığı gösterilmiştir. Ek olarak, artmış lökosit sayısının risk skorları ile ilişkili olduğu ve prognozu tahmin etmede faydalı oldukları da gösterilmiştir (22,23). Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, biz de çalışmamızda lökosit sayısının ISS ile pozitif bir şekilde korele olduğunu, ancak GKS ve RTS ile negatif bir şekilde korele olduğunu tespit ettik. Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde, kafa travması ile başvuran hastalarda artmış lökosit sayısının, daha riskli hastaları öngörebileceği söylenebilir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının nispeten yetersiz olmasıdır. İkinci olarak, yoğun bakımda yatarak takip ve tedavi edilen kafa travmalı hastaları incelediğimiz için elde ettiğimiz bulgular tüm kafa travmalı hastalara genellemez. Üçüncü olarak, çalışmamızda TRISS değeri değerlendirilmemiştir. Bunun hesaplanması ve ölüm üzerindeki etkisinin incelenmesi çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi. Son olarak, taburculuk sonrası hastaları uzun dönem takip ede-

medik. Hastaların uzun dönem takiplerinin ve prognoz değerlendirilmelerinin yapılması çalışmamızın değerini arttırabilir.

Sonuç olarak, kafa travmaları, tüm dünyada sık görülen ve yoğun tedavilere rağmen sekel ya da ölüm oranları yüksek olan önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda, hastane içi ölümün daha çok ateşli silah yaralanmalarına bağlı kafa travmalarında ve diğer sistem travmalarının eşlik ettiği hastalarda olduğu görüldü. Her ne kadar başvurudaki risk skorları hastane içi prognozu kötü olabilecek yüksek riskli hastaları öngörmeye iyi bir tanınal değere sahip olsa da RTS'nin diğer klinik risk skorlarına göre ölümü öngörmeye daha üstün bir skor olduğu tespit edildi.

**Etik onam:** Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan, etik onay alındı (Tarih: 07.06.2021, no: HRU/21.11.18)

#### Yazar Katkıları:

Konsept: T.B.T., T.E.

Literatür Tarama: T.B.T., T.E.

Tasarım: T.B.T., T.E.

Veri toplama: T.B.T., T.E.

Analiz ve yorum: T.B.T., T.E.

Makale yazımı: T.B.T., T.E.

Eleştirel incelenmesi: T.B.T., T.E.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.




**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

#### Kaynaklar

- Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018;1-18.
- Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21(6):544-8.
- Çökük A, Kozacı N, Ay Mo, Açıkalın A, Seviner M, Satar S. Acil Servise Başvuran Kafa Travması Olgularının Değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal.* 2013;38(1):63-71.
- Işık HS, Bostancı U, Yıldız Ö, Özdemir C, Gökyar A. Kafa travması nedeniyle tedavi edilen 954 erişkin olgunun retrospektif değerlendirilmesi: Epidemiyolojik çalışma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011;17(1):46-50.
- Sencer A, İmer M. Günümüzde Kafa Travmasına Genel Bir Bakış. *Türkiye Klinikleri J Surgery.* 2004;9(3):188-95.
- Murray CJ, Lopez AD. *Global Health Statistics.* Geneva: World Health Organization; 1996.
- Deniz T, Yılmaz B. Acil Serviste Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J EmergMed-Special Topics.* 2017;3(1):26-34.
- Demirdöven BT, Güvenç E, Küçük M, Uyar ME. Acil Servise Başvuran Kafa Travmalı Hastaların Bilgisayarlı Tomografi ile Değerlendirilmesi. *Forbes J Med.* 2020;1(1):1-4.
- 9-Yousefzadeh-Chabok S, Hosseinpour M, Kouchakinejad-Eramsadati L, Ranjbar F, Malekpouri R, Razzaghi A, et al. Comparison of Revised Trauma Score, Injury Severity Score and Trauma and Injury Severity Score for mortality prediction in elderly trauma patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(6):536-40.
- Cook NF. The Glasgow Coma Scale: A European and Global Perspective on Enhancing Practice. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2021;33(1):89-99.
- Akgül M, Burulday V. Acil Ünitesine Kafa Travması Nedeni İle Başvuran Olguların Değerlendirme Sonuçları. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2016;18(3):134-8.
- Karasu A, Sabancı PA, Cansever T, Hepgül KT, İmer M, Dolaş I, et al. Epidemiological Study in Head Injury Patients. *Ulus Travma ve Acil Derg.* 2009;15:159-63.
- Işık H, Gökyar A, Yıldız Ö, Bostancı U, Özdemir C. Pediatric head injuries, retrospective analysis of 851 patients: an epidemiological study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011;17:166-72.
- Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21:375-8.
- Ökten Aİ, Ergün R, Akdemir G, Okay Ö, Duyar M, Anasız H ve ark. Kafa Travmalarının Epidemiyolojisi: 1450 Olgunun Verileri. *Ulus Travma Derg.* 1997;3(4):291-7.
- Luerssen TG, Klauber MR, Marshall LF. Outcome from head injury related to patient's age. A longitudinal prospective study of adult and pediatric head injury. *J. Neurosurgery.* 1988;3:409-16.
- Guzzo JL, Bochicchio GV, Napolitano LM, Malone DL, Meyer W, Scalea TM. Prediction of outcomes in trauma: anatomic or physiologic parameters? *J Am Coll Surg.* 2005;201:891-7.
- MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med.* 2006;354:366-78.
- Chawda MN, Hildebrand F, Pape HC, Giannoudis PV. Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? *Injury* 2004;35:347-58.
- Selvi F, Karadaş S, Gönüllü H. Kafa Travmalı Hastalarda Epidemiyolojik Veriler ve Bölgesel Faktörler. *Sakarya Tıp Dergisi.* 2017;7(1):1-1.
- Hukkelhoven CW, Steyberg EW, Rampon AJ, Farace E, Habbema JDF, Marshall LF, et al. Patient age and outcome following severe traumatic brain injury: an analysis of 5600 patients. *J Neurosurg* 2003; 99:666-73.
- Akköse S, Bulut M, Armağan E, Balci V, Yolgösteren A, Özgüç H. "Does the leukocyte count correlate with the severity of injury?." *Ulus Travma Derg.* 2003;9(2):111-113.
- 23-Gürkanlar D, Lakadamyali H, Ergun T, Yılmaz C, Yücel E, Altınörs N. Predictive value of leucocytosis in headtrauma. *Turkish Neurosurgery.* 2009;19(3):211-215.

# Investigation of the Distribution and Expression Level of Pro and Anti-Apoptotic Bax and Bcl-2 in Ovarian Follicles at Different Developmental Stages

## Farklı Gelişim Dönemlerindeki Ovaryum Foliküllerinde Pro ve Anti-Apoptotik Bax ve Bcl-2'nin Dağılım ve Ekspresyon Düzeyinin İncelenmesi

Ugur SEKER<sup>1</sup> , Funda ESKI<sup>2</sup> , Serdal KURT<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Harran University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Sanliurfa/TURKEY

<sup>2</sup> Cukurova University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Adana//TURKEY

<sup>3</sup> Kahramanmaraş İstiklal University, Elbistan Vacational School, Department of Veterinary, Kahramanmaraş/TURKEY

### Abstract

**Background:** In this study we aimed to investigate the distribution and expression level of pro and anti-apoptotic proteins, Bax and Bcl-2, in different developmental stages of ovarian follicles and any relations between these proteins and follicle atresia.

**Materials and Methods:** For that purpose, bilateral 16 ovaries of adult 8 mice were received and the tissues were fixed in 10% neutral buffered formalin. Routine tissue processing protocol was performed and the samples were embedded into paraffin blocks. Five µm thick sections were received and the tissue sections were stained with Bax and Bcl-2 immunohistochemistry. The ovarian follicles were classified as primordial, primary, secondary and antral. Distribution and expression levels of Bax and Bcl-2 were evaluated among and within the developmental stages. The expression levels of Bax and Bcl-2 were also compared with atretic follicle ratio.

**Results:** Immunopositivity of Bax and Bcl-2 were observed in ovarian stromal cells, granulosa, oocytes, and luteal cells in a varying range. Despite of some immunopositivity, most of the primordial and primary follicle granulosa cells and oocytes were negative for these apoptosis regulator proteins. The intensity of immunopositivity increased at the farther developmental process in follicles. In addition, the immunoexpression level significantly increased just with the beginning of the secondary follicular stage and the expression levels were the most intense in antral follicles. Furthermore, some of the antral follicles were intense Bax positive which were observed with atretic follicle morphology.

**Conclusions:** Bax and Bcl-2 are crucial regulators in ovarian follicle development. Although Bcl-2 contributes on follicular development, correlation analyses of this study indicated that Bax is a stronger decision marker than Bcl-2 for the fate of ovarian follicle.

**Key Words:** Bax, Bcl-2, Ovary, Follicle, Atresia

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmada, farklı gelişimsel evredeki ovaryum foliküllerinde Bax ve Bcl-2 ekspresyon düzeylerini ve bu proteinlerle folikül atrezisi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu amaçla 8 fareye ait bilateral toplam 16 ovaryum toplandı ve dokular 10%'luk tamponlanmış formalin içerisinde fikse edildi. Dokulara rutin doku takibi protokolü uygulandı ve örnekler parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklara gömülü doku örneklerinden alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler Bax ve Bcl-2 immunohistokimya boyandı. Ovaryum folikülleri primordiyal, primer, sekonder ve antral şeklinde sınıflandırıldı. Gelişim aşamalarının içinde ve aşamalar arasındaki Bax ve Bcl-2 dağılımı ve ekspresyon düzeyi değerlendirildi. Ekspresyon düzeyleri aynı zamanda folikül atrezisi ile kıyaslandı.

**Bulgular:** Ovaryum stroma hücrelerinde, granuloza, oosit ve luteal hücrelerde Bax ve Bcl-2 immunopozitivitesi değişen oranlarda izlendi. Yer yer gözlenen immunopozitiviteye karşın, primordiyal ve primer folikül granuloza hücreleri ve oositleri büyük bir oranda apoptozis düzenleyici proteinler yönünden negatifti. Immunopozitivite yoğunluğu ileri gelişim dönemlerinde artış eğilimindeydi. Ayrıca, immunoekspresyon düzeyi sekonder foliküler aşamadan sonra önemli bir artış gösteriyordu ve antral foliküllerde en yüksek düzeyde ekspresyon yoğunluğu izlendi. Dahası bazı antral foliküllerdeki yoğun Bax pozitifliğine atretik folikül morfolojisi eşlik etmekteydi.

**Sonuç:** Bax ve Bcl-2 ovaryum folikül gelişiminin önemli düzenleyicileridir. Her ne kadar Bcl-2 gelişim sürecinde etkili olsa da, korelasyon analizleri Bax'ın folikül atrezisi veya gelişim kararını vermede Bcl-2'den daha güçlü olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Bax, Bcl-2, Ovaryum, Folikül, Atrezi

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

**Dr. Ugur SEKER**

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Osmanbey Kampüsü, 63000, Haliliye, Sanliurfa/TURKEY

E-mail: seker.ugur.tr@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 15.09.2021

Accepted / Kabul tarihi: 01.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.995512



## Introduction

Due to having functions such as hormone secretion and expelling oocyte, the ovaries are considered as both endocrine and exocrine organs (1). Females born with approximately 2 million primordial follicles and the follicles keep dormant until puberty with the contribution of Anti-Müllerian hormone and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway (2, 3). Each month during the reproductive lifespan one of these follicles reaches to the end of the developmental stages, the ovulation. In literature, the follicles are divided into three groups according to their gonadotropin dependency. The first and the second groups are partially gonadotropin independent, but the third group contains follicle recruitment, selection, and ovulation under the regulation of gonadotropins, follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone). In recent years it was identified that intra-ovarian paracrine and autocrine regulators (cytokines, growth factors etc.) are contributing on follicular development or elimination (4-6). Beside of the selected dominant follicle, rest of the simultaneously growing follicles undergo follicle atresia with programmed cell death (7). Programmed cell death (apoptosis) is a cellular death process which is controlled by the cell itself, unlike the uncontrolled cell death in necrosis. Apoptosis is regulated by involvement of numerous genes, some of which regulate cell vitality and proliferation, but the others activate apoptosis or the other sub-types of programmed cell death (pyroptosis or autophagy) (8, 9). The most well identified apoptotic cell death processes are arranged by intrinsic (mitochondrial) and extrinsic (receptor-mediated) signaling pathways. The key regulators of intrinsic apoptotic signaling pathway are Bcl2 associated X (Bax) and B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) proteins which are two members of Bcl-2 superfamily (10). Bax and Bcl-2 are classified in pro-apoptotic and anti-apoptotic protein groups respectively. Even though, the current literature provides information on the relationship between apoptosis and the follicle atresia, the underlying mechanism hasn't been fully defined yet. For that reason we aimed to investigate the distribution and expression levels of Bax and Bcl-2, in distinct developmental stages and atretic ovarian follicles.

## Materials and Methods

### Experimental design and tissue processing

All experimental procedures of this study were performed with the approval of Experimental Animal Ethics Committee of Adana Veterinary Control Institute (approval no: 2021-1/522). Ovaries of 8 mice were bilaterally obtained and totally 16 ovaries were fixed in 10% formalin. The fixed tissue samples were washed under tap water and dehydrated through increasing alcohol series. The samples were cleared in two series of Xylene and embedded into paraffin blocks.

Five µm thick sections were obtained from paraffin blocks with a rotary microtome and immunohistochemistry of Bax and Bcl-2 performed.

### Immunohistochemistry

Tissue sections were deparaffinized in two series of Xylene and re-hydrated through decreasing alcohol concentration series for 5 minutes in each. The samples rinsed in distilled water and brought to the phosphate buffered saline (PBS). Aldehyde bindings between the epitopes of antigens were removed with the antigen retrieval process which is performed in citrate buffer (pH 6.0) on a hot plate. Tissue sections were cooled to the room temperature and rinsed in two series of PBS. Endogenous peroxidase activity was blocked with incubating the samples in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> that dissolved in methanol. Non-specific binding of antibodies was blocked via incubating the samples with Ultra V Block (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA. cat no: TP-125-UB) at room temperature for 7 minutes. After blocking steps, 1:300 diluted antibodies of Bax (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, Texas, USA. cat no: sc-7480) and Bcl-2 (Santa Cruz Biotechnology, Dallas, Texas, USA. cat no: sc-7382) were dropped on the sections. Antibody incubation performed in a humidified chamber at +4°C for overnight. The subsequent steps of the immunohistochemistry were performed with a ready to use kit of UltraVision Plus Large Volume Detection System Anti-Polyvalent, HRP (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA. cat no: TP-125-HL) and all steps were performed according to the manufacturer's instructions. 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) chromogen used for the development of signals and the reaction monitored under a light microscope. Sections were counter stained with hematoxylin and mounted with entellan. Immunohistochemistry stained sections were visualized under a camera attached light microscope (Carl Zeiss Microscopy, GmbH, Germany) and the micrographs were captured.

### Classification of the ovarian follicles

The ovarian follicles were classified as primordial, primary, secondary and antral. The classification performed with the criteria of Sonigo *et al.* as identified previously (11). The follicles were considered as primordial if surrounded by single layer flattened granulosa cells, and the follicles were primary if the flattened granulosa cells were transformed into cuboidal shape. When the granulosa cells were with two or more layer then the follicles were considered as secondary. The follicles with multi layered granulosa cells were classified as antral if an obvious antral cavity observed. Besides of the developmental classification, the ovarian follicles were classified as atretic or developing depend on the nuclei shape. The follicles were accepted as atretic if granulosa nuclei and/or the oocyte nuclei were pyknotic. In other cases follicles were accepted as healthy and developing.

### Quantification of immunohistochemistry

The immunohistochemistry samples were scored with h score intensity. Scoring performed with the criteria as follows; granulosa cells and oocyte were totally negative (0), mild immunopositivity in granulosa cells and oocyte (1),

immunopositivity in granulosa cells and low or mild immunopositivity in oocyte (2), dense immunopositivity in granulosa and mild or dense positivity in oocyte (3). Randomly selected 14 follicles of each developmental stage were analyzed under criteria as described above. The obtained scores were recorded and besides the distinct Bax and Bcl-2 scoring, Bax/Bcl-2 ratio was manually calculated. When the score were 0 for both Bax and Bcl-2 the ratio accepted as null. All obtained data were analyzed statistically.

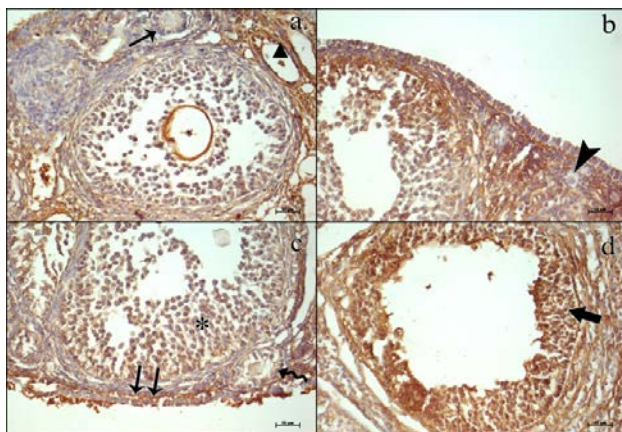
**Statistical analyses**

Due to limited sample size it was determined to use non-parametric Kruskal Wallis test to perform statistical analyses. Multiple comparisons performed with Tamhane’s T2 test. The correlations among the Bax/Bcl-2 ration, Bax expression level, Bcl-2 expression level, and follicle atresia were considered with one-tailed Sperman’s Correlation analysis. Results were expressed as mean ± SD and  $p < 0.05$  considered as significant.

**Results**

**Immunohistochemistry results**

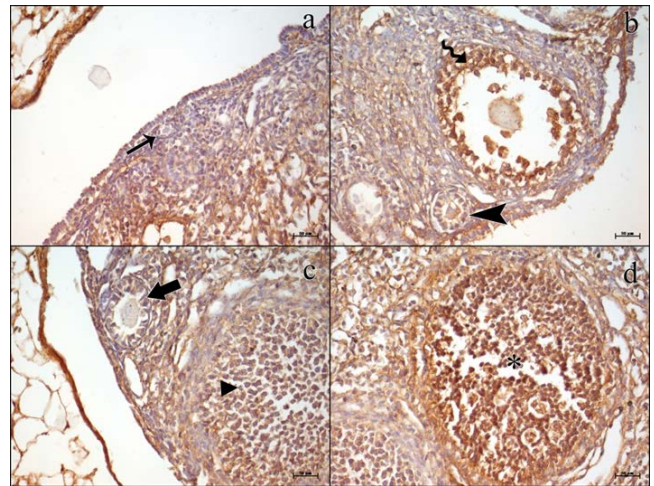
Representative micrographs of Bax and Bcl-2 immunohistochemistry were shown in Figure 1 and 2.



**Figure 1.** Bax immunohistochemistry in ovarian follicles. a & b; Immunonegative or very low immunopositivity of Bax in granulosa cells of primordial (arrow head) and primary (arrow) follicles. A secondary follicle with intense Bax positivity (triangle) that undergoes to atresia as observed with pyknotic granulosa and oocyte nuclei. c; Developing secondary (curved arrow) and antral (asterix) follicles with slight Bax immunopositivity. Dense Bax immunopositivity in germinal epithelium (double arrow). d; Atretic antral follicle with dense Bax immunopositivity (thick arrow). Staining: Bax immunohistochemistry. Bar: 50 µm.

Immunohistochemistry observations indicated that both Bax and Bcl-2 were expressed in ovarian tissue in a varying intensity. Positivity was observed in germinal epithelium, stromal cells, theca, and granulosa cells, even oocytes. Although observed weak signaling, most of the primordial follicle granulosa cells were immunonegative for both Bax and Bcl-2. Immunopositivity intensity of Bax increased with the

formation of antral cavity, but increase in Bcl-2 expression was observed just after the primary/secondary phases and dramatically increase was observed in antral follicles. In addition we observed increased Bax positivity in granulosa cells of some antral follicles. In some follicles, the granulosa cells were observed with pyknotic nuclei and dense Bax immunopositivity. Bax intensity in these follicles indicated the relationship between increased Bax expression and follicle cell nuclei pyknosis. When we consider theca cells, the follicles with less Bax immunopositivity were observed with low theca immunopositivity.



**Figure 2.** Bcl-2 immunohistochemistry in ovarian follicles. a; Low immunopositivity in primordial follicle granulosa cells (arrow). b; Slight immunopositivity in primary and dense immunopositivity in antral follicle granulosa cells (curved arrow). c; Mild immunopositivity in secondary (thick arrow) follicle and antral follicle with pyknotic granulosa cell nuclei (triangle). d; Dense immunopositivity in antral follicle (asterix). Staining: Bcl-2 immunohistochemistry. Bar: 50 µm.

**Statistical analyses results**

Bax and Bcl-2 immunopositivity scores were the lowest in primordial follicles when compared with the other follicle phases. During follicle development, the Bax expression intensity hasn’t changed until the antral phase, but Bax expression score of antral follicle was significantly higher than primordial and primary follicles ( $p < 0.01$ ). However, the increase in Bcl-2 immunopositivity level was observed at earlier stages of follicular development. Increased expression score in secondary phase was significantly different than primordial follicle phase ( $p < 0.01$ ) but it was similar to the primary stage ( $p > 0.05$ ). The score result of Bcl-2 in primary follicle was similar ( $p > 0.05$ ) to the both primordial and secondary follicles. The scoring result of secondary follicles was similar ( $p > 0.05$ ) to the primary and antral phases, but antral follicle score was significantly higher than primordial and primary follicles ( $p < 0.01$ ). Bax/Bcl-2 ratio in primordial, primary and secondary follicles was similar ( $p > 0.05$ ). The ratio in antral follicles was the highest but there weren’t any significantly difference ( $p$

> 0.05) among the antral, secondary and primary follicles. The difference between primordial and antral follicles for Bax/Bcl-2 ratio was significantly different ( $p < 0.05$ ) (Table 1). When we consider relationship among Bax/Bcl-2 ratio, Bax expression level and Bcl-2 expression with follicle

atresia, there was a significant correlation ( $p < 0.01$ ). Furthermore, correlation analyses indicated that the correlation between Bax and follicle atresia was stronger than Bcl-2 and follicle atresia. Results of the correlation coefficient analyses were shown in Table 2.

**Table 1.** Statistical results of immunohistochemistry analyses. Different superscripts on each data demonstrate significantly difference between groups

<b>Bax</b>	0.50 ± 0.76 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.80 <sup>a</sup>	1.07 ± 0.73 <sup>ab</sup>	1.86 ± 0.77 <sup>b</sup>
<b>Bcl-2</b>	0.43 ± 0.65 <sup>c</sup>	0.86 ± 0.86 <sup>cd</sup>	1.43 ± 0.51 <sup>de</sup>	2.00 ± 0.68 <sup>e</sup>
<b>Bax/Bcl-2 ratio</b>	0.29 ± 0.61 <sup>f</sup>	0.39 ± 0.59 <sup>fg</sup>	0.82 ± 0.64 <sup>fg</sup>	1.12 ± 0.78 <sup>g</sup>

. <sup>a-b</sup>  $p < 0.01$ , <sup>c-de</sup>  $p < 0.01$ , <sup>c-e</sup>  $p < 0.01$ , <sup>cd-e</sup>  $p < 0.01$ , <sup>f-g</sup>  $p < 0.05$ .

**Table 2.** Spearman correlations coefficients among Bax, Bcl-2 scores, Bax/Bcl-2 ratio, and the follicle atresia analyses

Bax expression	-	.551 <sup>**</sup>	.854 <sup>**</sup>	.777 <sup>**</sup>
Bcl-2 expression	.551 <sup>**</sup>	-	.483 <sup>**</sup>	.267 <sup>*</sup>
Bax/Bcl-2 ratio	.854 <sup>**</sup>	.483 <sup>**</sup>	-	.669 <sup>**</sup>
Follicle atresia	.777 <sup>**</sup>	.267 <sup>*</sup>	.669 <sup>**</sup>	-

\*Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed), \*\*Correlation is significant at the 0.01 level (1-tailed)

### Discussion

Folliculogenesis is a complicated cyclic developmental process of reserve primordial follicles to primary, secondary and antral follicle phases respectively which is regulated by pituitary gonadotropins and intra-ovarian paracrine regulators (12). Follicles either develop until ovulation or regress with a controlled regulatory process of atresia and approximately 99.99% of the developing follicles are eliminated in a female reproductive lifespan (13). The fetal precursors of oocytes are the germ cells and the total number of germ cells reaches to maximum number 4-5 months after conception, and apoptotic oocyte precursors can be detect at 13th week of gestation (14, 15). Previously published researches indicated that granulosa cells of atretic follicles are overexpressing Fas receptor (16). Overexpression of Fas is probably a cellular response to Fas ligand (FasL) thus induction of extrinsic apoptotic signaling pathway. Fas/FasL knock out animal studies indicated involvement of extrinsic apoptotic signaling pathway in follicular elimination process during ovarian cycle. Also it has been reported that Fas/FasL deficiency results with increase in number of abnormal secondary follicles (17). These findings confirm contribution of apoptosis during follicle atresia. In addition, Fas and FasL regulated extrinsic apoptosis was also identified in luteolysis (18). In literature review we reached very limited studies that are investigating the relationship between follicle atresia and intrinsic apoptotic regulators. However, in one of these Gursoy et al. investigated the distribution and expression levels of Bax and Bcl-2 in non-atretic rat ovarian follicles of newborn, one month old and adult rats (19). Results of this study indicated that both of the Bax and Bcl-2 were not expressed in oocytes and granulosa cells of primordial follicles. The authors also reported a linear increase in Bax and Bcl-2 expression at granulosa cells and oocytes during developmental stages. When we compare results of

this study we observed some similarity but our results not only demonstrating expression and the distribution of Bax and Bcl-2 in developing healthy follicles but also indicate possible contribution of intrinsic apoptotic regulators during follicular atresia. One of the most similarities between two studies is negative or slight expression of both Bax and Bcl-2 at the granulosa and oocytes in the primordial follicles. Our results also confirm increase in expression during follicular development process in healthy follicles. Furthermore, we have observed that besides of follicle development increased Bax and Bcl-2 has correlation with follicle atresia. The correlation between Bax expression and follicle atresia was stronger than the correlation between Bcl-2 expression and follicle atresia. For that reason we believe that both of the Bax and Bcl-2 expression is a crucial checkpoint for follicle atresia, but the Bax determines the fate of follicle.

**Ethical Approval:** All experimental procedures of this study were performed with the approval of Experimental Animal Ethics Committee of Adana Veterinary Control Institute (approval no: 2021-1/522).

**Author Contributions:**

Concept: U.S., F.E., S.K.

Literature Review: U.S., S.K.

Design : U.S., F.E., S.K.

Data acquisition: U.S.

Analysis and interpretation: U.S., S.K.

Writing manuscript: U.S., S.K.

Critical revision of manuscript: F.E.

**Conflict of Interest:** The authors declare there is no conflict of interest

**Financial Disclosure:** This study did not received any financial support

## References

1. Treesh S, Khair N. Effect of thyroid disorders on the adult female albino rats (Histological and Histochemical Study). *J Cytol Histol.* 2014;5(4):1.
2. Carlsson IB, Scott JE, Visser J, Ritvos O, Themmen A, Hovatta O. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2223-2227.
3. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev.* 2015;36(1):1-24.
4. Kumar TR, Wang Y, Lu N, Matzuk MM. Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat Genet.* 1997;15(2):201-204.
5. Orisaka M, Miyazaki Y, Shirafuji A, Tamamura C, Tsuyoshi H, Tsang BK, et al. The role of pituitary gonadotropins and intraovarian regulators in follicle development: A mini-review. *Reprod Med Biol.* 2021;20(2):169-175.
6. Rajkovic A, Pangas SA, Matzuk MM. Follicular development: mouse, sheep, and human models. *Knobil and Neill's physiology of reproduction.* 2006;1:383-424.
7. Yu YS, Sui HS, Han ZB, Wei L, Luo MJ, Tan JH. Apoptosis in granulosa cells during follicular atresia: relationship with steroids and insulin-like growth factors. *Cell Res.* 2004;14(4):341-34.
8. D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019;43(6):582-592.
9. Xia X, Wang X, Cheng Z, Qin W, Lei L, Jiang J, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-"host"? *Cell Death Dis.* 2019;10(9):1-13.
10. Brunelle JK, Letai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. *Journal of cell science.* 2009;122(4):437-441.
11. Sonigo C, Jankowski S, Yoo O, Trassard O, Bousquet N, Grynberg M, et al. High-throughput ovarian follicle counting by an innovative deep learning approach. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-9.
12. Costa L, Moreia-Pinto B, Felgueira E, Ribeiro A, Rebelo I, Fonseca B. The major endocannabinoid anandamide (AEA) induces apoptosis of human granulosa cells. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.* 2021:102311.
13. Monniaux D, Cadoret V, Clément F, Tran RD, Elis S, Fabre S, et al. Folliculogenesis, In: Huhtaniemi I, Martini L, eds. *Encyclopedia of Endocrine Diseases.* Netherlands: Elsevier, 2018:1-22.
14. Vaskivuo TE, Anttonen M, Herva R, Billig Hk, Dorland M, te Velde ER, et al. Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis, apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3421-3429.
15. Rolaki A, Drakakis P, Millingos S, Loutradis D, Makrigiannakis A. Novel trends in follicular development, atresia and corpus luteum regression: a role for apoptosis. *Reprod Biomed Online.* 2005;11(1):93-103.
16. Hakuno N, Koji T, Yano T, Kobayashi N, Tsutsumi O, Taketani Y, et al. Fas/APO-1/CD95 system as a mediator of granulosa cell apoptosis in ovarian follicle atresia. *Endocrinology.* 1996;137(5):1938-1948.
17. Sakamaki K, Yoshida H, Nishimura Y, Nishikawa SI, Manabe N, Yonehara S. Involvement of Fas antigen in ovarian follicular atresia and luteolysis. *Mol Reprod Dev.* 1997;47(1):11-18.
18. Roughton SA, Lareu RR, Bittles AH, Dharmarajan AM. Fas and Fas ligand messenger ribonucleic acid and protein expression in the rat corpus luteum during apoptosis-mediated luteolysis. *Biol Reprod.* 1999;60(4):797-804.
19. Gürsoy E, Ergin K, Başaloğlu H, Koca Y, Seyrek K. Expression and localisation of Bcl-2 and Bax proteins in developing rat ovary. *Res Vet Sci.* 2008;84(1):56-61.

## Evaluation Of Code Blue Calls Pre-Pandemic And Post-Pandemic Period In A State Hospital: Single Center Experience

Bir Devlet Hastanesinde Mavi Kod Çağrılarının Pandemi Öncesi ve Pandemi Sonrası Dönemde Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Metin OCAK<sup>1</sup>, Mustafa Beğenç TAŞCANOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gazi State Hospital, Emergency Clinic, Samsun, TURKEY

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Harran University Faculty of Medicine, Sanliurfa, TURKEY

**Background:** Code blue is an organization established to provide basic and advanced life support as soon as possible, effectively and accurately in patients who develop in-hospital cardiac arrest. The aim of this study is to investigate the effectiveness and results of code blue calls (CBCs) in our hospital, to make a comparison between pre-pandemic and post-pandemic periods, and to contribute to the literature and clinical practice.

**Materials and Methods:** This study was carried out by retrospectively examining the code blue notification forms between 01.01.2019 and 20.05.2021 in the code blue system, which is actively applied in the 350-bed Samsun Gazi State Hospital.

**Results:** 370 code blue calls were included in this retrospective study. 54.1% of the cases were male and the mean age was 63.6 ± 1.1 years. 55.7% of the calls were made during working hours. The calls were mostly made from polyclinics with 28.6%. This was followed by the Covid-19 service with 25.7% and the palliative care service with 15.9%. 60% of the calls were made in the pre-pandemic period. CPR was performed in 48.6% of the cases. 30.3% of the cases resulted in exitus. In terms of CBC causes, code blue call was made due to cardiopulmonary arrest in 48.6%, syncope in 16.8%, and hypotensive attack in 13% of the cases. Code Blue team reached the calls in an average of 2.63±0.1 minutes. When CBCs during the pandemic period were compared with the pre-pandemic period; age, male gender ratio, transfer rate to the ICU, team response time and prolonged call rates were found to be higher during the pandemic period ( respectively p= 0.017, p=0.03, p=0.001, p=0.001, p=0.006). The defibrillation rate and the rate of transfer to the ED were found to be lower during the pandemic period (respectively p=0.02, p=0.001).

**Conclusions:** When pandemic period and pre-pandemic period of CBCs in our hospital were compared; it was found that parameters such as defibrillation application, outcome, team arrival time and prolonged call rates were negatively affected. CBC and its results can be improved with continuous and effective training.

**Key Words:** Code Blue, Cardiopulmonary Resuscitation, In-Hospital Cardiopulmonary Arrest, Pandemic, Code Blue Training

### Öz.

**Amaç:** Mavi Kod Hastane içi kardiyak arrest gelişen hastalarda temel ve ileri yaşam desteğini en kısa sürede, etkin ve doğru bir şekilde yapmak için oluşturulmuş organizasyondur. Bu çalışmada amacımız hastanemizdeki mavi kod çağrılarının (MKÇ) etkinliği ve sonuçlarını araştırmak ve pandemi öncesi-pandemi sonrası karşılaştırılmasını yapmak, literatüre ve uygulamaya katkı sağlamaktır.

**Materyal ve Metod:** çalışma 350 yataklı Samsun Gazi Devlet Hastanesi'nde aktif olarak uygulanmakta olan mavi kod sisteminde 01.01.2019-20.05.2021 tarihleri arasındaki mavi kod bildirim formlarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Bu retrospektif çalışmaya 370 mavi kod çağrısı dahil edilmiştir. Vakaların % 54.1'i erkek olup ortalama yaş 63.6 ± 1.1 yıl idi. Çağrılarının %55.7'si mesai içinde verilmiştir. Çağrılar en sık %28.6 ile polikliniklerden verilmiştir. Bunu %25.7 ile pandemi servisi ve %15.9 palyatif bakım servisi izlemektedir. Çağrılarının %60'ı pandemi öncesi dönemde verilmiştir. Vakaların %48.6'sına CPR yapılmıştır. Vakaların %30.3'ü exitus ile sonuçlanmıştır. MKÇ'nin verilme sebeplerine baktığımızda; %48.6 hastaya kardiyopulmoner arrest, %16.8 hastaya senkop, %13 hastaya ise hipotansif atak nedeniyle mavi kod çağrısı verilmiştir. Mavi kod ekibi çağrılara ortalama 2.63 ± 0.1 dakikada ulaşmıştır. Pandemi dönemi ile pandemi öncesi dönemdeki MKÇ'ler karşılaştırıldığında; pandemi döneminde yaş, erkek cinsiyet oranı, YB'a transfer oranı, ekip yanıt süresi ve uzayan çağrı oranları daha yüksek bulundu (sırasıyla p= 0.017; p=0.03; p=0.001; p=0.001; p= 0.006). Pandemi döneminde defibrilasyon hızı ve AS'e transfer hızı daha düşük bulundu (sırasıyla p=0.02; p=0.001).

**Sonuç:** Hastanemizdeki MKÇ'lerde pandemi dönemi ile pandemi öncesi dönem karşılaştırıldığında; defibrilasyon uygulama, sonuç, ekip geliş süresi ve uzamış çağrı oranları gibi parametrelerin negatif yönde etkilendiği bulundu. MKÇ sonuçları sürekli ve etkili eğitimlerle daha iyi seviyelere çıkarılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Mavi Kod, Kardiyopulmoner Resusitasyon, Hastane İçi Kardiyopulmoner Arrest, Pandemi, Mavi Kod Eğitimi

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

**Dr. Metin OCAK**  
Gazi State Hospital,  
Emergency Clinic  
55100 Samsun, TURKEY

E-mail: mdmocak@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 14.08.2021

Accepted / Kabul tarihi: 09.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.982983

## Introduction

Code blue as an organization-based system for initiating, performing and terminating, within a professional team, the intervention of patients who develop respiratory and cardiac arrest in hospitals (1). In other words, it is an organization established to provide basic and advanced life support as soon as possible, effectively and accurately in patients who develop in-hospital cardiac arrest (IHCA) (2,3). Code blue is the only color code in the world where the same color is used for an emergency (1). Code blue system was first used in the USA, and it started to be used in Turkey in 2008 (4). After an official communiqué made by the Ministry of Health in 2009 and the "Patient and Employee Safety Regulation" published in 2011, its implementation in hospitals has become mandatory (5). Code blue team consists of a doctor, nurse, anesthesia technician, careworker, and security guard (5).

It is known that patients with out-of-hospital cardiac arrest have a poor prognosis (6). However, IHCA continues to be an important problem worldwide (7). According to previous studies, the incidence of IHCA in the United States (USA) is reported to be around 9-10/1000. In addition, despite all the developments in the field of cardiopulmonary resuscitation (CPR) and improvements in post-arrest care, the rate of discharge after IHCA remains around 20-30% (8,9). Although the cause of IHCA is usually an underlying disease, delayed, incorrect and inadequate CPR increases the mortality of patients (10). In a previous study, it was reported that false resuscitation was applied to 40% of patients with ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia (11).

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) emerged in China towards the end of 2019 and the World Health Organization declared it a pandemic on March 11, 2020 (12). After the pandemic, there have been many changes in the health system and hospitals in Turkey as well as all over the world. For example, elective surgery cases and hospitalizations were stopped in our country, and many services and intensive care areas were reserved for COVID-19 patients. In addition, patient applications to the hospital have decreased due to concerns of COVID-19 infection.

The aim of this study is to investigate the effectiveness and results of code blue calls (CBCs) in our hospital, to make a comparison between pre-pandemic and post-pandemic periods, and to contribute to the literature and clinical practice.

There are many studies in the literature examining CBCs and its results (1-4). However, to the best of our knowledge, this is the first study to compare the effectiveness and application results of CBCs before and after the pandemic.

## Materials and Methods

This study was carried out by retrospectively examining the code blue notification forms between 01.01.2019 and

20.05.2021 in the code blue system, which is actively applied in the 350-bed Samsun Gazi State Hospital. With March 11 2020 taken as the beginning of the pandemic, the study period was the same before and after the pandemic. Ethical permission for the study was obtained by the decision of the Health Sciences University Samsun Training and Research Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee dated 05.05.2021 and numbered 2021/9/13.

In our hospital, the call system works with the activation of the call number 2222. In our hospital, code blue team leaders consist of anesthesiologists and internists. Code blue notification forms are filled in regularly by the team and delivered to the quality unit of our hospital.

Anesthesiologists and emergency medicine specialists are available 24 hours a day in the intensive care units (ICU) and the emergency department (ED) of our hospital. Therefore, CBCs are not made from these units. Calls inadvertently made from these units were excluded from the study. In code blue notification forms, information such as age, gender, service or unit of the patients, the diagnosis at hospitalization if the patient is an inpatient, the reason for code blue, date, time, time of arrival of the code blue team to the scene, interventions performed on the patient, whether CPR was performed, CPR result, and the drugs used during CPR can be accessed. Calls with missing or unclear information on the code blue notification forms were excluded from the study. In addition, CBCs made by mistake and for practice purposes were not included in the study.

## Statistical analysis

Statistical Program for Social Sciences 20 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) was used for all statistical calculations. Kolmogorov-Smirnov test was used to check whether the data were normally distributed. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range) and compared with Student's t or Mann-Whitney U tests according to normality. Categorical variables were expressed as percentages and numbers and compared with the Chi-square test. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

370 code blue calls were included in this retrospective study. 54.1% of the cases were male and the mean age was  $63.6 \pm 1.1$  years. 55.7% of the calls were made during working hours. The calls were mostly made from polyclinics with 28.6%. This was followed by the Covid-19 service with 25.7% and the palliative care service with 15.9%. For the eligibility of code blue calls, 51.4% of the calls were inappropriate based on patients in need of basic and advanced cardiopulmonary life support. 60% of the calls were made in the pre-pandemic period. CPR was performed in 48.6% of the cases. 30.3% of the cases resulted in exitus. 36.2% of

cases were transferred to the ED for treatment and observation. Demographic and general characteristics of CBCs are shown in Table 1.

**Table 1.** Demographic and general characteristics of CBCs

	<b>n = 370</b>
<b>Age, years</b>	63.6 ± 1.1
<b>Gender</b>	
Female (%)	170 (45.9)
Male (%)	200(54.1)
<b>Working Status</b>	
Overtime (%)	206 (55.7)
Non-Overtime (%)	164 (44.3)
<b>Call Place</b>	
Polyclinics (%)	106 (28.6)
Pandemic Service (%)	95 (25.7)
Palliative Care Service (%)	59 (15.9)
Radiology/Imaging (%)	16 (4.3)
Laboratory (%)	10 (2.7)
Dialysis Unit (%)	4 (1.1)
Internal Medicine Service (%)	25 (6.8)
Infectious Diseases Service (%)	12 (3.2)
Orthopedic Service (%)	9 (2.4)
General Surgery Service (%)	12 (3.2)
Neurology Service (%)	16 (4.3)
Cardiology Service (%)	3 (0.8)
Urology Service (%)	1 (0.3)
Neurosurgery Service (%)	1 (0.3)
Chest Diseases Service (%)	1 (0.3)
<b>Call Suitability</b>	
Appropriate Call (%)	180 (48.6)
Inappropriate Call (%)	190 (51.4)
<b>Pandemic Status</b>	
Before Pandemic (%)	222 (60)
Pandemic Period (%)	148 (40)
<b>Treatment Performed</b>	
CPR* (%)	180 (48.6)
Vascular Insertion + Fluid Therapy (%)	261 (70.5)
Endotracheal Intubation (%)	174 (47)
IV** adrenaline (%)	181 (48.9)
IV atropine (%)	32 (8.6)
Defibrillation (%)	7 (1.9)
<b>Result</b>	
Exitus (%)	112 (30.3)
Transfer to Intensive Care Unit (%)	88 (23.8)
Transfer to Emergency Room (%)	134 (36.2)
Follow-up in the Inpatient Service (%)	36 (9.7)
<b>Total (%)</b>	<b>370 (100)</b>

\*CPR: Cardiopulmonary Resuscitation; \*\*IV: Intravenous

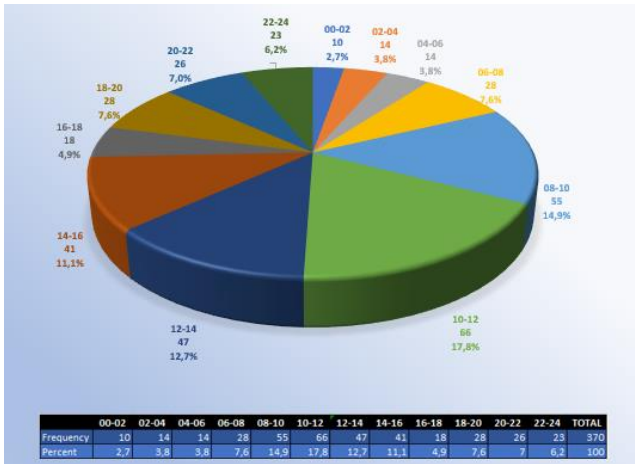
In terms of CBC causes, code blue call was made due to cardiopulmonary arrest in 48.6%, syncope in 16.8%, and hypotensive attack in 13% of the cases. When the hospitalization diagnosis of the inpatients were examined, it was seen that

39.5% of the diagnoses were COVID-19, 22.7% were malignancy, and 9% were cerebrovascular event (CVE). Causes of CBCs in our study and the hospitalization diagnoses of the patients are shown in Table 2.

**Table 2.** Causes of Cbcs and The Hospitalization Diagnoses of The Patients

<b>Reason for Call</b>	<b>n=370</b>
Cardiopulmonary Arrest (%)	180 (48.6)
Syncope (%)	62 (16.8)
Seizure (%)	15 (4.1)
Anxiety/Conversion (%)	19 (5.1)
Hypotensive Attack (%)	48 (13)
Consciousness Change (%)	7 (1.9)
General Condition Disorder (%)	31 (8.4)
Chest Pain (%)	1 (0.3)
Anaphylaxis (%)	2 (0.5)
Respiratory Distress (%)	3 (0.8)
Arrhythmia (%)	2 (0.5)
<b>Total (%)</b>	<b>370 (100)</b>
<b>Diagnosis of Inpatients Called</b>	<b>n=233</b>
COVID-19 (%)	92 (39.5)
Malignancy (%)	53 (22.7)
Cerebrovascular Event (%)	21 (9)
Acute Kidney Failure (%)	4 (1.7)
Chronic renal failure (%)	8 (3.4)
Hypertension (%)	3 (1.3)
Diabetes Mellitus (%)	4 (1.7)
Congestive Heart Failure (%)	5 (2.2)
Orthopedic Surgery (%)	9 (3.9)
Epilepsy (%)	2 (0.9)
Pneumonia (%)	8 (3.4)
Sepsis (%)	7 (3)
Urinary System Infection (%)	4 (1.7)
Acute Appendicitis (%)	2 (0.9)
Pulmonary Thromboembolism (%)	1 (0.4)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (%)	3 (1.3)
ileus (%)	4 (1.7)
Gastroenteritis (%)	2 (0.9)
Nephrolithiasis (%)	1(0.4)
<b>Total (%)</b>	<b>233 (100)</b>

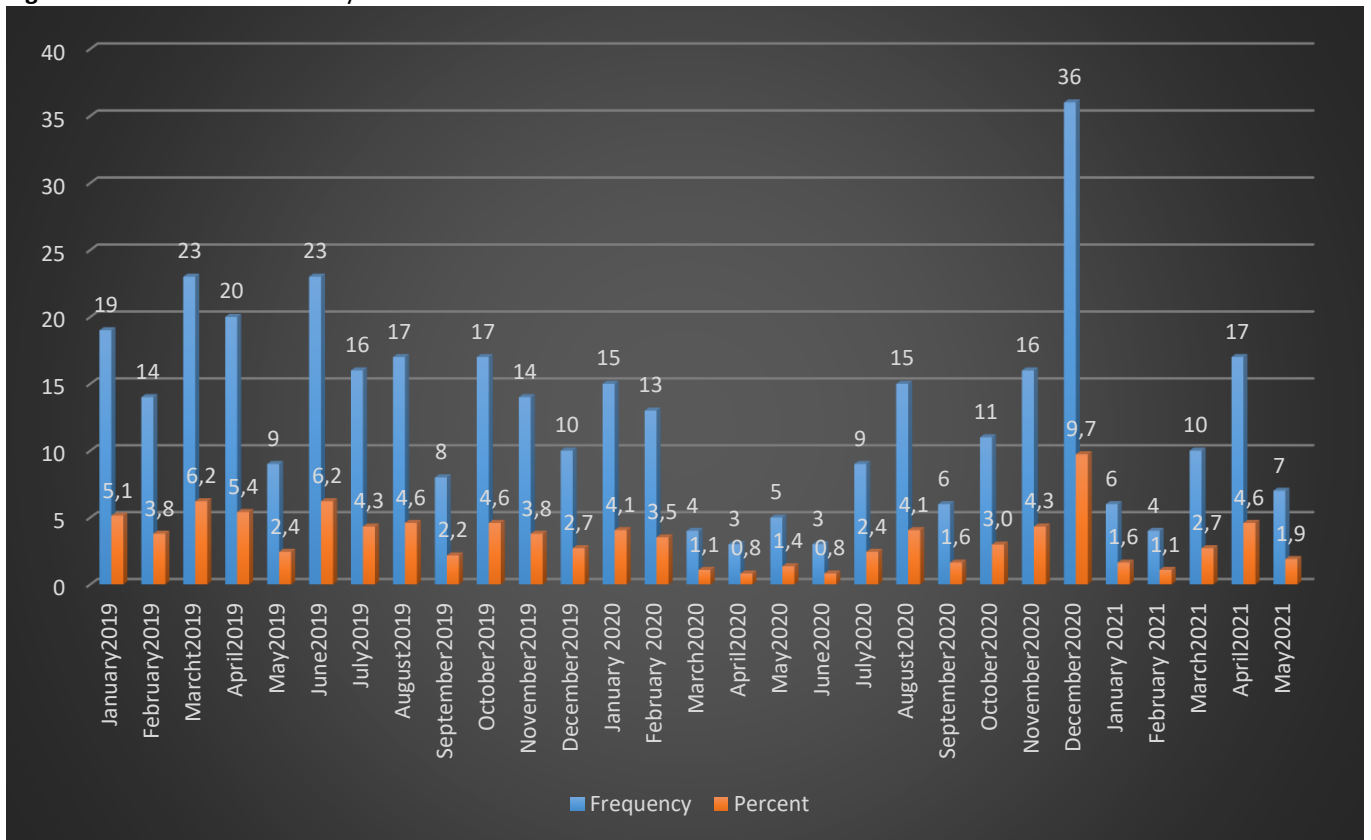
17.8% of the CBCs were made between 10 a.m and 12 p.m, 12.7% were made between 12 p.m and 14 p.m. 9.7% of the calls were made in December 2020, 6.2% in March 2019, and 6.2% were made in June 2019. The distribution of CBCs by hours and months is shown in Figure 1 and Figure 2. Code Blue team reached the calls in an average of 2.63±0.1 minutes. Based on ≤ 3 minutes, the code blue team arrived late to 3.2% of the calls. Information about the response time of the code blue team is shown in Table 3.



**Table 3.** Information about The Response Time of The Code Blue Team

Arrival Time (min)	2.63 ± 0.1
Team Arrival on Time Status	n =370
The Team Arrived On Time (%)	308 (83.3)
Device Error (%)	23 (6.2)
The team arrived on time but made it late to end the call (%)	27 (7.3)
Team Arrived Late (%)	12 (3.2)
Total (%)	370 (100)

**Figure 1.** Distribution of CBCs by hours



**Figure 2.** Distribution of CBCs by month

When CBCs were compared before and after the pandemic, a significant difference was found in terms of age ( $p=0.017$ ), gender ( $p=0.03$ ), defibrillation ( $p=0.02$ ), outcome ( $p=0.001$ ), team response time ( $p=0.001$ ) and prolonged call rates ( $p=0.006$ ). The comparison of CBCs before and after the Covid-19 pandemic is shown in Table 4.

The most common inpatient diagnoses for which code blue call was made before the pandemic were malignancy with 38.4% and CVE with 15.2%, whereas the most common diagnoses after the pandemic were COVID-19 with 85.2% and

malignancy with 4.8%. The comparison of inpatient diagnoses with code blue call before and after the pandemic is shown in Table 5.

When we look at the places where CBCs was given, the most common ones were 32.1% polyclinics, 23.9% palliative care services before the pandemic, while 64.2% pandemic services and 23% polyclinics after the pandemic. The places where CBCs were made are shown in Table 6.

When the reasons for code blue calls were examined, it is seen that the most common reason was cardiopulmonary ar-



rest (48.6%) followed by syncope (21.6%) before the pandemic, while the most common reason was cardiopulmonary arrest (48.6%) followed by poor general medical condition (16.9%) after the pandemic. The reasons for CBCs are shown in Table 7.

**Discussion**

The findings of the present study showed that significant changes occurred in CBCs during the Covid-19 pandemic compared to the pre-pandemic period. 60% of the calls in our study belong to the pre-pandemic period. Compared to the pre-pandemic period, the mean age of code blue patients, male patient rate, transfer rate to the ICU, response time of the code blue team and prolonged call rates significantly increased during the pandemic. The rates of patients who underwent defibrillation decreased significantly during the pandemic. In addition, while malignancy was the most common inpatient diagnosis for CBC before the pandemic, COVID-19 was the most common diagnosis for CBC after the pandemic. While most CBCs were made from polyclinics before the pandemic, most CBCs were made from Covid-19 services after the pandemic. When the reasons for CBCs were examined, there was no significant difference between cardiopulmonary arrest rates before and after the pandemic. To the best of our knowledge, this is the first study to compare CBCs and their outcomes before and after the pandemic.

During the pandemic, there have been many changes in Turkey and in our hospital. At certain times, outpatient services and elective surgeries were stopped, and many services and ICUs were reserved for COVID-19 patients. During this period, patients applications to the hospital were postponed except for urgent applications. In previous studies, it was reported that COVID-19 infection is more common in men and the prognosis worsens with increasing age (12,13). In a previous study, it was reported that there was a significant increase in out-of-hospital arrests and deaths due to the pandemic in 2020 compared to 2019 (14). In another review, it was reported that return to spontaneous circulation and discharge from the hospital after cardiac arrest, CPR applications by witnesses in witnessed arrests decreased significantly during the pandemic, and ambulance response times to emergency calls increased (15). In addition, previous studies reported that the COVID-19 pandemic increases stress, depression and anxiety in healthcare professionals and has negative effects on mental health (16,17). We believe that these and similar effects of the COVID-19 pandemic on the health system, patient behaviors and health personnel led to the results obtained in the present study.

According to the guideline prepared by The American Heart Association, it is reported that a response time of less than 2 minutes to cardiac arrest and giving the first electric shock significantly increases survival (3). When we look at the studies conducted in Turkey, it is seen that the average response time to CBCs was above the 3 minute target before 2010, and this value dropped below 3 minutes after 2010 (1-4, 18-20). In addition, according to the code blue regulation in Turkey,

the target response time to code blue is less than 3 minutes (5).

**Table 4.** Pre-Pandemic-Pandemic Period Comparison of CBCs

	Before Pandemic (n=222)	Pandemic Period (n=148)	P Values
<b>Age</b>	61.50±21.74	66.65±17.76	0.017
<b>Gender</b>			
Female (%)	112 (50.5)	58 (39.2)	0.03
<b>Working Status</b>			
Overtime. (%)	131 (59)	75 (50.7)	0.11
Non-Overtime (%)	91 (41)	73 (49.3)	
<b>Call Suitability</b>			
Appropriate Call (%)	106 (47.7)	74 (50)	0.49
Inappropriate Call (%)	116 (52.3)	74 (50)	
<b>Intubation (%)</b>	105 (47.3)	69 (46.6)	0.89
<b>CPR* (%)</b>	108 (48.6)	72 (48.6)	0.92
<b>Defibrillation (%)</b>	7 (3.15)	0 (0)	0.02
<b>Result</b>			
Exitus (%)	70 (31.5)	42 (28.4)	0.001
Transfer to Intensive Care Unit (%)	40 (18)	48 (32.4)	
Transfer to Emergency Room (%)	93 (41.9)	41 (27.7)	
Follow-up in the Inpatient Service (%)	19 (8.6)	17 (11.5)	
<b>Team Arrival Time</b>	2.37 ±1.01	2.99±1.68	0.001
<b>Is Spontaneous Circulation Provided? (%)</b>	(CPR:108) 35 (32.4)	(CPR:72) 33 (45.8)	0.26
<b>Prolonged Call (%)</b>	28 (12.6)	34 (23)	0.006
<b>Prolonged Call Reason</b>	<b>n:28</b>	<b>n:34</b>	
Device Error (%)	8 (28.6)	15 (44.1)	0.44
Team Arrived Late (%)	6 (21.4)	6 (17.6)	
Termination Error (%)	14 (50)	13 (38.3)	

\*CPR: Cardiopulmonary Resuscitation

In the present study, the average response time of the CBC team was 2.63±0.1. In the present study, response time was above 3 minutes in only 3.2% of the cases. These times can be further reduced with trainings.

In previous research, it was reported that majority of CBCs are made for male patients (2-4). In the present study, it was found that 54.1% of CBCs were made for male patients, which is consistent with the literature.

In some studies in the literature, it was reported that CBCs were most frequently made from internal medicine service (2). In other studies, it was reported that CBCs were most frequently made from internal medicine intensive care unit and emergency service (3,4). In the present study, CBCs were most frequently made from outpatient clinics with 28.6%, followed by Covid-19 service with 25.7% and palliative care service with 15.9%. These findings can be explained by the physical conditions of our hospital and the effects of the COVID-19 pandemic.

Previous studies reported that CBCs are mostly made outside of work hours (3,4). In contrast, most calls (55.7%) were made during working hours in the present study. We think that this difference is due to the physical conditions of our hospital and the high rate of calls from outpatient clinics.

**Table 5.** Pre-Pandemic-Pandemic Period Hospitalization Diagnoses of Inpatients Given Code Blue Call

	Before Pan- demic	Pandemic Pe- riod
<b>Hospitalization Diagnosis</b>	<b>n =125</b>	<b>n=108</b>
COVID-19 (%)	0 (0)	92 (85.2)
Acute Kidney Failure (%)	3 (2.4)	1 (0.9)
Chronic renal failure (%)	7 (5.6)	1 (0.9)
Diabetes Mellitus (%)	3 (2.4)	1 (0.9)
Congestive Heart Failure (%)	4 (3.2)	1 (0.9)
Cerebrovascular Event (%)	19 (15.2)	2 (1.7)
Malignancy (%)	48 (38.4)	5 (4.8)
Orthopedic Surgery (%)	6 (4.8)	3 (2.9)
Hypertension (%)	2 (1.6)	1 (0.9)
Epilepsy (%)	1 (0.8)	1 (0.9)
Pneumonia (%)	8 (6.4)	0 (0)
Sepsis (%)	7 (5.6)	0 (0)
Urinary System Infection (%)	4 (3.2)	0 (0)
Acute Appendicitis (%)	2 (1.6)	0 (0)
Pulmonary Thromboembolism (%)	1 (0.8)	0 (0)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (%)	3 (2.4)	0 (0)
İleus (%)	4 (3.2)	0 (0)
Gastroenteritis (%)	2 (1.6)	0 (0)
Nephrolithiasis (%)	1 (0.8)	0 (0)

**Table 6.** Comparison of Code Blue Call Places Pre-Pandemic-Pandemic Period

	Before Pan- demic	Pandemic Period
<b>Call Place</b>	<b>n =222</b>	<b>n =148</b>
Polyclinics (%)	72 (32.1)	34 (23)
Pandemic Service (%)	0 (0)	95 (64.2)
Radiology/Imaging (%)	13 (5.7)	3 (2)
Laboratory (%)	10 (4.6)	0 (0)
Dialysis Unit (%)	3 (1.4)	1 (0.7)
Internal Medicine Service (%)	22 (9.9)	3 (2)
Infectious Diseases Service (%)	12 (5.4)	0 (0)
Orthopedic Service (%)	6 (2.7)	3 (2)
General Surgery Service (%)	10 (4.6)	2 (1.4)
Neurology Service (%)	15 (6.8)	1 (0.7)
Palliative Care Service (%)	53 (23.9)	6 (4)
Cardiology Service (%)	3 (1.4)	0 (0)
Urology Service (%)	1 (0.5)	0 (0)
Neurosurgery Service (%)	1 (0.5)	0 (0)
Chest Diseases Service (%)	1 (0.5)	0 (0)

In previous research, it was reported that 59.5% of CBCs were made due to cardiopulmonary arrest (4). In another study, CPR was required in 29% of CBC patients (20). The reason for code blue was cardiopulmonary arrest in 48.6% of the patients in our study and CPR was needed. Our findings are consistent with the literature. However, unnecessary calls reduce the motivation and energy of the code blue team. This situation can be corrected with effective training for all healthcare professionals.

In a previous study, it was reported that CPR was ineffective in 80% of CBCs requiring CPR (20). Rate of successful CPR in the present study was 37.8%.

In a previous study, it was reported that 23.2% of CBCs resulted in exitus (20). In another study, exitus rate was 39.1% (19). CBC outcomes in the present study were similar to the literature and rate of exitus was 30.3%.

**Table 7.** Comparison of the Reasons for Calling for Code Blue between Pre-Pandemic and Pandemic Period

	Before Pandemic	Pandemic Period
<b>Reason for Call</b>	<b>n =222</b>	<b>n =148</b>
Cardiopulmonary Arrest (%)	108 (48.6)	72 (48.6)
Syncope (%)	48 (21.6)	14 (9.4)
Seizure (%)	12 (5.4)	3 (2)
Anxiety/Conversion (%)	9 (4)	10 (6.8)
Hypotensive Attack (%)	33 (14.7)	15 (10.1)
Consciousness Change (%)	3 (1.4)	4 (2.7)
General Condition Disorder (%)	7 (3.2)	25 (16.9)
Chest Pain (%)	0 (0)	1 (0.7)
Anaphylaxis (%)	1 (0.5)	1 (0.7)
Respiratory Distress (%)	3 (1.4)	0
Arrhythmia (%)	1 (0.5)	1 (0.7)

## Conclusion

The findings of this study showed that when compared to the pre-pandemic period, the average age of code blue patients, male patient rate, transfer rate to the ICU, the response time of the code blue team and the prolonged call rates increased significantly during the COVID-19 pandemic. The rates of patients who underwent defibrillation decreased significantly during the COVID-19 pandemic. In addition, the number of code blue calls requiring CPR was lower. The response time of the code blue team and successful CPR rates are similar to the literature. With continuous and effective training, CBC performance can be further increased.

## Limitations

The most important limitation of this study was its retrospective design and the fact that it was carried out in a single center. The findings of the present study can be supported by future prospective and multicenter studies.

**Ethical Approval:** Ethical permission for the study was obtained by the decision of the Health Sciences University Samsun Training and Research Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee dated 05.05.2021 and numbered 2021/9/13.

## Author Contributions:

Concept: M.O., M.B.T

Literature Review: M.O.

Design : M.O., M.B.T

Data acquisition: M.O.

Analysis and interpretation: M.O.

Writing manuscript: M.O.

Critical revision of manuscript: M.B.T.

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## References

1. Murat E, Toprak S, Doğan DB, Mordoğan F. The Code Blue Experiences: Gains, Problems and Troubleshooting. *Medicine Science*. 2014;3(1):1002-12
2. Esen O, Esen HK, Öncül S, Gaygusuz EA, Yılmaz M, Bayram E. Code Blue Practices and Evaluation of Results in a Training and Research Hospital. *J Kartal TR*. 2016;27(1):57-61
3. Özmete Ö. Results of a blue code implementation at a university hospital. *Cukurova Med J* 2017;42(3):446-50
4. Özütürk B, Muhammedoğlu N, Dal E, Çalışkan B. Evaluation of Code Blue Implementation Outcomes. *The Medical Bulletin of Haseki*. 2015; 53:204-8
5. Resmi Gazete (2011), Sağlık Bakanlığı, Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik, R.G: 06/04/2011, sayı: 27897
6. Bingol Tanriverdi T, Patmano G, Bozkurt FT, Kaya BC, Tercan M. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Int J Clin Pract*. 2021;75(7):e14227.
7. Khan FA, Lyu T, Lee EK, Dhanvijay S, Kansal A, Kansal MG, et al. Impact of implementing novel automated code blue activation system on in-hospital cardiac arrest: A single center study. *Resuscitation*. 2020 Dec;157:149-55.
8. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA*. 2019 Mar 26;321(12):1200-10.
9. Ocak M, Çetinkaya H, Kesim H. A Case of High Dose Metoprolol Poisoning; Case Report and Literature Review. *International Journal of Current Medical and Biological Science*. 2021;1(1):12-15
10. Spitzer CR, Evans K, Buehler J, Ali NA, Besecker BY. Code blue pit crew model: A novel approach to in-hospital cardiac arrest resuscitation. *Resuscitation*. 2019 Oct;143:158-64.
11. Ornato JP, Peberdy MA, Reid RD, Feeser VR, Dhindsa HS; NRCPR Investigators. Impact of resuscitation system errors on survival from in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012 Jan;83(1):63-9.
12. Simsek Yurt N, Ocak M, Yurt YC. Epidemiological and clinical characteristics of 3334 cases with prediagnosis coronavirus disease - 2019 (COVID-19) in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun 26:e14496.
13. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577-83.
14. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. COVID-19 kills at home: the close relationship between the epidemic and the increase of out-of-hospital cardiac arrests. *Eur Heart J*. 2020 Jun 1;41(32):3045-54.
15. Scquizzato T, Landoni G, Paoli A, Lembo R, Fominskiy E, Kuzovlev A, et al. Effects of COVID-19 pandemic on out-of-hospital cardiac arrests: A systematic review. *Resuscitation*. 2020 Dec;157:241-7.
16. Salari N, Hosseinian-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, Mohammadi M, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020 Jul 6;16(1):57.
17. Havlioğlu S, Demir HA. Determining the Anxiety Levels of Emergency Service Employees' Working During The Covid-19 Pandemic. *Journal of Harran University Medical Faculty*. 2020;17(2):251-5
18. Canural R, Gökalp N, Yıldırım K, Şahin M, Korkmaz A, Şahin N, et al. Sağlık Hizmetlerinde Hasta Güvenliği: Mavi Kod Uygulaması Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Bildirileri Kitabı. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2009;772(2):525-40.
19. Mehel D, Şen M, Sakarya Ö, Dinç S. Hasta ve Çalışan Güvenliğinde Mavi Kod Uygulaması. II. Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi Bildirileri Kitabı. Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2010; 772 (2): 614-6.
20. Türkyılmaz EU, Güzey NA. Retrospective Analyse Of Code Blue Records In A Women's Health Center. *The Journal of Gynecology - Obstetrics and Neonatology*. 2019;16(2):89-92

## Bir Sigara Bırakma Polikliniğine Başvuran Hastaların Özellikleri

## Characteristics of Patients Admitted to a Smoking Cessation Polyclinic

Mehmet KABAK<sup>1</sup>, İclal HOCANLI<sup>2</sup>, Barış ÇİL<sup>1</sup><sup>1</sup> Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Mardin, TÜRKİYE<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Şanlıurfa, TÜRKİYE

## Öz.

**Amaç:** Sigara, önlenbilir ölüm ve hastalıkların en sık nedenidir. Ülkemiz, sigara içme oranı yüksek olan Avrupa ülkelerinden biridir. Toplumsal bilinçlenme, eğitim ve sosyal durumların etkisiyle sigara bırakma polikliniklerine başvurular artmaktadır. Bu çalışmada, hem sigara polikliniğimizdeki sigara bırakma durumu hem de sigara bırakma için 12 haftalık standart bir vareniklin rejimini ve 10 haftalık standart bir transdermal nikotin replasman tedavisi (NRT) rejiminin bırakma üzerindeki etkisini tartışmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya Ocak 2015 ve Ocak 2018 yılları arasında sigara bırakma polikliniğine başvuran, sigara bırakma tedavisi başlanmış 845 hasta retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastalar sigara bırakma durumuna göre karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.622$ ,  $p=0.241$ ). Sigara bırakan grupta Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Skoru (FNBS)  $6.12\pm 0.9$  iken, sigara bırakmayan grupta  $8.45\pm 1.1$  idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.04$ ). Hastaların %80,5'i vareniklin, %19,5'i nikotin bandı kullanmıştı. Hastalar aldığı ilaca göre karşılaştırıldı. Sigara bırakmada Vareniklin ve nikotin bandı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.707$ ). Ayrıca iki grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş ( $p<0,001$ ) açısından anlamlı fark saptanırken, cinsiyet ( $p=0,405$ ) açısından anlamlı fark saptanmadı. Vareniklin alan grupta FNBS  $6,95\pm 0,9$  iken, NRT alan grupta  $7,01\pm 0,7$  olarak hesaplanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,506$ ).

**Sonuç:** Yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerin sigara bırakmayı etkilemediği, ancak FNBS düşük olmasının sigarayı bırakmada etkili olduğu görüldü. Ayrıca sigara bırakmada ilaçlar arasında herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sigara Bırakma, Vareniklin, Nikotin Replasman Tedavisi

## Abstract

**Background:** Smoking is the most common cause of preventable death and disease. Our country is one of the European countries with a high smoking rate. With the effect of social awareness, education and social situations, applications to smoking cessation outpatient clinics are increasing. In this study, we aimed to discuss both smoking cessation in our outpatient clinic and the effect of a standard 12-week varenicline regimen for smoking cessation and a standard 10-week transdermal nicotine replacement therapy (NRT) regimen on cessation.

**Materials and Methods:** 845 patients who applied to smoking cessation clinic between January 2015 and January 2018 were started retrospectively.

**Results:** The patients included in the study were compared according to their smoking cessation status. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender ( $p=0.622$ ,  $p=0.241$ ). While the Fagerstrom Nicotine Dependence Score (FNBS) was  $6.12\pm 0.9$  in the group who quit smoking, it was  $8.45\pm 1.1$  in the group who did not quit smoking, and there was a statistically significant difference between the groups ( $p=0.04$ ). 80.5% of the patients used varenicline, 19.5% of them used nicotine patch. The patients were compared according to the drug they took. There was no statistically significant difference between Varenicline and nicotine patch in smoking cessation ( $p=0.707$ ). In addition, the two groups were compared in terms of age and gender. While there was a significant difference between the two groups in terms of age ( $p<0.001$ ), there was no significant difference in terms of gender ( $p=0.405$ ). While FNBS was  $6.95\pm 0.9$  in the varenicline group, it was  $7.01\pm 0.7$  in the NRT group, and there was no significant difference between the two groups ( $p=0.506$ ).

**Conclusions:** It was observed that demographic characteristics such as age and gender did not affect smoking cessation, but low FNBS was effective in quitting smoking. In addition, it was determined that there was no difference between drugs in smoking cessation.

**Keywords:** Smoking Cessation, Varenicline, Nicotine Replacement Therapy

## Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet KABAK

Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Göğüs Hastalıkları Bölümü,  
Mardin/TÜRKİYE

E-mail: mehmetkabak8@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.08.2021

Kabul tarihi / Accepted: 02.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.982507

## Giriş

Sigara, önlenebilir ölüm ve hastalıkların en sık nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünyada 1,4 milyar kişi sigara kullanmakta ve her yıl yaklaşık 6 milyon kişi sigaradan dolayı yaşamını yitirmektedir. Ülkemizde de yılda 100 bin kişi sigara nedeniyle ölmektedir. Bu sayının 2030 yılına kadar dünyada 8,4 milyon kişiye, ülkemizde ise 240,000 kişiye yükseleceği öngörülmektedir (1).

Ülkemiz, sigara içme oranı yüksek olan Avrupa ülkelerinden biridir. İnsanlar sigaranın bağımlılığa neden olmadığını düşünse de içinde yer alan nikotin bağımlılığa neden olmaktadır (2). Sigara içenlerin büyük bir bölümü yaşamının herhangi bir döneminde sigarayı bırakmayı ya düşündüğü ya da denediği bildirilmektedir. Çoğu içici sigara bırakmayı yardım almadan denemekte ve sigara bırakma denemesi kısa süre başarısız bir şekilde sonuçlanmaktadır (2).

Ülkemizde de toplumsal bilinçlenme, eğitim ve sosyal durumların etkisiyle sigara bırakma polikliniklerine başvurular gün geçtikçe artmaktadır. Bu polikliniklerde hem davranışsal eğitim hem de medikal destek verilmektedir. Sigarayı bırakma tedavileri, hastalıkları önlemek amacıyla kullanılan en ucuz tedavi yöntemleridir. Sigara bırakma tedavisinde, onaylanan farmakolojik tedaviler arasında çeşitli nikotin replasman tedavisi (NRT), sürekli salınımlı (SR) bupropion ve en son olarak vareniklin formları bulunur (3,4). Vareniklin, Mayıs 2006'da ABD'nde FDA ve Eylül 2006'da ABD Tıbbi Maddelerin Değerlendirilmesi Avrupa Ajansı (EMA) tarafından tütün bağımlılığının tedavisi için lisanslı bir nikotinik asetilkolin reseptör kısmi agonistidir (5). Yapılan bir çalışmada Vareniklin'in sigara bırakma oranı %69,3 iken, NRT'in sigara bırakma oranı %30 olarak ölçülmüştür (6). Yan etkisinin az olması ve etkinliğinin kanıtlanmış olması sebebiyle eczane ve genel satışlar yoluyla kolay erişilebilirlik sağlar.

Bu çalışmada sigara bırakma için 12 haftalık standart bir vareniklin rejimini ve 10 haftalık standart bir transdermal nikotin replasman tedavisi (NRT) rejiminin sigara bırakmadaki etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

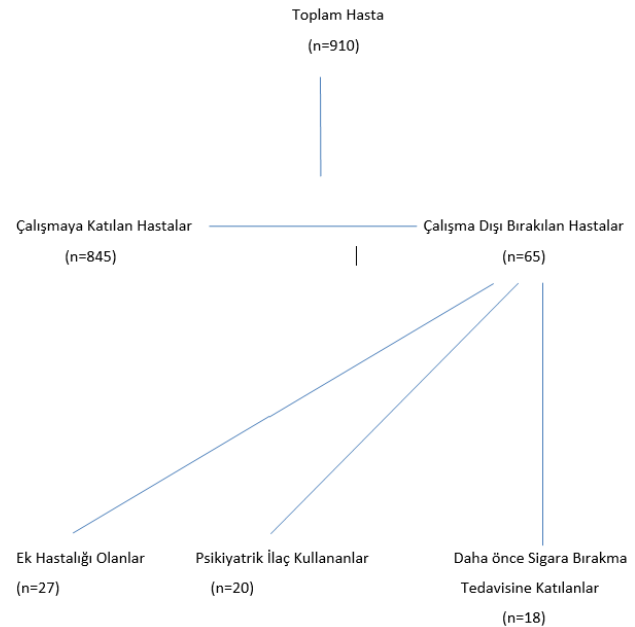
## Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Ocak 2015 ve Ocak 2018 yılları arasında sigara bırakma polikliniğine başvuran, sigara bırakma tedavisi başlanmış 845 hasta retrospektif tarama ile alındı. Çalışma için etik kurul onayı alındı (Etik kurul onay no: HRU/21.07.16, etik kurul onay tarih:29.03.2021)

Hastaların sistemik fizik muayenesi yapıldı. Bunun yanında hastalara sigaranın zararlarıyla ilgili kısa bir eğitim verildi. Bir forma hastaların sigara bırakma tedavisinde kullandığı ilaç, birinci yılın sonunda sigara bırakma durumu, yaş ve cinsiyeti kaydedildi. Hastaların sigara paket/yıl durumu kaydedildi. Tüm hastalara genel bir değerlendirme ile birlikte, Fagerström nikotin bağımlılık testini de içeren bir sigara sorulama formu uygulandı (7).

Son 6 ay içinde kanser öyküsü, herhangi bir ciddi hastalık, depresyon veya diğer psikolojik bozukluk tanısı veya tedavisi, önceki 12 ay içinde uyuşturucu veya alkol bağımlılığı varsa katılımcılar dışlandı.

Diğer dışlama kriterleri, ilaçlara veya yapışkan bantlara alerjisi olanlar, nikotin replasman bantlarının yapışmasına engel cilt bozuklukları olanlar, sistolik kan basıncı 150 mm Hg veya diastolik kan basıncı 95 mm Hg üstünde olan hastalar, klinik olarak önemli böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlar, Vareniklin veya NRT gibi ilaçların etkisini etkileyebilecek ilaç kullananlar, çalışmaya başlamadan 6 ay içerisinde Vareniklin tedavisi kullanıp ya da NRT'nin herhangi bir formunu kullanıp başarısız olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sigara bırakma polikliniğine başvuran hastalara, kontrendikasyonları dışlandıktan sonra ücretsiz vareniklin veya NRT başlandı. Hastaya Vareniklin verilmesinde herhangi bir kontrendikasyon varsa ve/veya Vareniklin temin edilemediği durumlarda NRT verildi (Şekil 1). Vareniklin tedavisi olarak hastalara 12 hafta boyunca oral tablet başlandı. Hastalarla 4 hafta arayla 3 görüşme, sonrasında 6. ayın sonunda görüşme yapıldı. 1. yıl sonunda ise telefonla görüşmeler yapıldı. Kayıtlar sadece hastanın beyanına göre yapıldı.



Şekil 1. Çalışma katılan ve dışlanan hastalar

Nikotin replasmanı tedavisinde günde 20 adet ve üzeri sigara içen hastalara 21 mg/24 saat/gün transdermal nikotin flasterleri (Nicotinell TTS) başlanmakta ve dörder haftalık aralıklarla 14 ve 7 mg ile üç ay boyunca devam edildi. Günde yirmi adetten daha az sigara içenlere ise 14 mg/24 saat/gün ve 7 mg/24 saat/gün dozda nikotin replasmanı uygulandı ve aynı sürelerle azaltıldı. Hastalar bu süre içinde kontrole çağırıldı. Hastalarla birinci yıl sonunda telefon görüşmesi yapıldı. Hastalar birinci yılın sonunda sigarayı bırakanlar ve bırakmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve klinik verileri iki grup arasında karşılaştırıldı.

## İstatistiksel analizler

SPSS for Windows 22.0 sürümü (SPSS Inc., IL, ABD) kulla-

nıldı. Tanımlayıcı istatistikler, medyan (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan veriler, Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılırken, sayı ve yüzde olarak ifade edilen kategorik veriler ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hipotezler çift yönlü olup, %95 güven aralığında  $p \leq 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 660'ı erkek ve 185'i kadın olmak üzere toplam 845 hasta dahil edildi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. (Tablo 1). İki grup arasında Fagerström Nikotin Bağımlılık Skoru(FNBS) hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0.04$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Demografik ve klinik verilerin karşılaştırılması

		Sigara Bırakanlar (n=385)	Sigara Bırakmayanlar (n=460)	P
Yaş, yıl		29 (19-70)	32 (18-71)	0.622
Cinsiyet,%	Erkek	285 (43.2)	375 (81.6)	0.241
	Kadın	100 (54.1)	85 (45.9)	
FNBS		6,12±0,9	8,45±1,1	<b>0,040</b>
Vareniklin		305 (44.9)	375 (55.1)	0.709
NRT		80 (48.5)	85(51.5)	0.710

NRT, Nikotin Resplasman Tedavisi; FNBS, Fagerström Nikotin Bağımlılık Skoru

Hastaların %80,5'i vareniklin kullanırken, %19,5'i nikotin bandı kullanmıştı. Çalışma sonunda ulaşılan sigarayı bırakma oranı %45,6 olarak saptandı. Sigarayı bırakanların %79,3'ü vareniklin, %20,7'si NRT kullanmışken sigarayı bırakmayanlarda bu oranlar sırasıyla %81.6 ve %18.4 idi. Farmakolojik destek açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir değer elde edilmedi ( $p=0.709$ ,  $p=0.710$ ) (Tablo 1).

**Tablo 2.** Farmakolojik Ajanların Sigara Bırakma Arasındaki Fark

		Vareniklin (19-71)	NRT (18-60)	p
Yaş (min-max)				<0,001
Cinsiyet	Erkek	540	120	0,405
	Kadın	140	45	
FNBS		6,95±0,9	7,01±0,7	0,506
Sigara Bırakma Durumu	Evet	305(%44,9)	375(%55,1)	0,707
	Hayır	80(%48,5)	85(%51,5)	

Ayrıca hastalar kullandığı ilaç açısından iki gruba ayrıldı. Sigara bırakmada Vareniklin ve nikotin bandı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.707$ ). Ayrıca iki grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş ( $p<0,001$ ) açısından anlamlı fark saptanırken, cinsiyet ( $p=0,405$ ) açısından anlamlı fark saptanmadı. Vareniklin alan grupta FNBS 6,95±0,9 iken, NRT alan grupta 7,01±0,7 olarak hesaplanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,506$ ).

## Tartışma

Çalışmamızda sigara bırakma oranımız %45,6 idi. FNBS'nin düşük olması sigaranın bırakılmasında en önemli faktörlerden biridir. Çalışmamız sigara bırakmada, kullanılan ilaçlar arasında herhangi bir fark olmaksızın, ilaç desteğinin olumlu etkisini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Son yıllarda tüm dünyada tütün bağımlılığı ile önemli bir mücadele verilmektedir. Yapılan bir çalışmada insanların sosyal, psikolojik ve farmakolojik faktörler nedeniyle sigara içtiği bildirilmiştir (8). Yapılan bir çalışmada davranışsal eğitim ile birlikte farmakolojik tedavinin sigara bırakma başarısını artırdığı gösterilmiştir (9). Her yıl sigara içenlerin çoğunda sigarayı bırakma denemesi başarısız sonuçlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada sigara bırakmadaki başarısızlığının nedenlerinden başında yoksunluk semptomlarının olduğunu bildirmişlerdir (10). Bu nedenle tütün kontrolünün temelini sağlayan, sigara bırakma poliklinikleri oluşturulmuştur. Tüm dünyada ve ülkemizde sigara bırakma polikliniklerinin sayısı gün geçtikçe artmaktadır (2). Sigara bırakmaya gelen kişi için; öncelikle sigara bırakma ile ilgili bilgilendirme ve sigara bağımlılık değerlendirilmesi yapılmaktadır. Uygun görüldüğünde psikolojik tedavi yöntemlerinin uygulanması ve düzenli izlenmesi planlanmaktadır (11). Bu tedavi, özel eğitilmiş bir personel tarafından kısa görüşmelerden başlanarak, daha detaylı görüşmelerle devam etmektedir. Bu görüşmelerde; sigara kullanıp kullanmadığı, bırakmanın tavsiye edilmesi, bırakmayı ne kadar istediği sorulmaktadır, ayrıca istekli olanlara tedavi desteğinin uygulanması ve takip görüşmelerinin planlanması yapılmaktadır (11). İş yeri ve ev stresi gibi sebepler kişinin tekrar sigaraya başlamasına sebep olabileceğinden, kişiyle beraber yaşayan partneri de bu sürece dahil edilip bırakma kolaylaştırılabilir. Sigara bırakma için, eğitim ve psikolojik destek ile birlikte farmakolojik tedavi verilmesinin başarıyı arttırdığı gösterilmiştir (6). Sigara kullanımı, kişiye bilişsel, davranışsal ve fizyolojik boyutta etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle sigaranın bırakılmasında birtakım zorluklar karşımıza çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada 3.ayda bırakma oranları %54-65 aralığında bulunmuştur. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda ise 1. yılın sonunda başarı oranı %21,6 ile %45 arasında olduğu bildirilmiştir (11-13). Literatür verilerine paralel olarak, bizim çalışmamızda da 1. yılın sonunda olgularımızın %45,6'sı sigarayı bırakmıştır. Özellikle sıkı takipler, tedaviye uyumu ve sigara bırakma başarısını arttırdığı için kesinlikle aksatılmamalıdır.

Yaş, cinsiyetin sigara bırakmaya etkisi değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar erkeklerin sigarayı daha kolay bıraktığını gösterse de yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyetin sigara bırakma başarısına etkisi olmadığını gösterilmiştir (14-17). Bunun nedeninin ise son zamanlarda kadınlarda da sigara içme oranının artmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da sigara bırakanlarda erkek sayısı yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı. Ayrıca bazı çalışmalar yaş arttıkça sigara bırakma başarısının arttığını, özellikle yaşlı hastalarda, kronik hastalıkların eşlik etmesiyle birlikte sigara içme oranının azaldığı

göstermişlerdir (9). Çalışmamızda ise yaş bakımından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Yapılan çalışmalarda ilaç desteğinin sigara bırakmada etkili olduğu gözlenmiştir. Ancak iki grup ilaç tedavisi arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (9,10,18). Bunun yanı sıra yapılan başka çalışmalarda ise diğer farmakolojik tedavilerin NRT'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (19-22). Çalışmamızda, hastalara davranışsal terapiyle birlikte farmakolojik destek tedavisi olarak Vareniklin ve NRT verildi. Ancak her iki ilacın, birinci yıl sonunda sigarayı bırakma oranları arasında anlamlı fark görülmedi.

Günlük içilen sigara sayısı, FNBS ve paket/yıl değeri sigara bırakmada etkili faktörlerdir. Bu faktörler ile sigara bırakma arasında ters ilişki mevcuttur (23,24). Renaud ve ark. çalışmalarında, nikotin bağımlılığı ve sigara tüketimi fazla olanların, sigara bırakma oranlarının düşük olduğunu göstermişlerdir (14). Gorecka ve ark. ise düşük FNBS'nin sigara bırakmada olumlu ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (25). Mevcut verilere uygun olarak, bizim çalışmamızda da sigara bırakan grupta FNBS'nin anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Bu çalışmada ek hastalıkları olanların dışlanması, 6. ay ve 12. ayın sonundaki görüşmelerin yüz yüze yapılmaması, ayrıca gruplar arası hasta sayılarının belirgin farklılık göstermesi çalışmamızı kısıtlayan nedenlerdir.

## Sonuç

Sonuç olarak; çalışmada yaş, cinsiyet gibi verilerin sigara bırakmayı etkilemediği gösterilmiştir. Ancak FNBS'nin düşük olmasının sigarayı bırakmada etkili olduğu görülmüştür. Sigarayı bıraktırmak hem hasta için hem de doktor için zaman alıcı ve zor bir uygulamadır. Sigara bırakma polikliniklerinde, davranışsal eğitimin yanında uygun farmakolojik destek tedavisi verilmeli ve gerekli tedavilerin uygun bir şekilde kullanılması, sigara bırakma başarısını arttırdığı için hastalar yakından takip edilmelidir.

**Etik onam:** için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (29.03.2021 tarihli, HRU/21.07.16).

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** M.K., B.Ç.

**Literatür Tarama:** İ.H., M.K.

**Tasarım:** İ.H., M.K.

**Veri toplama:** M.K., İ.H., B.Ç.

**Analiz ve yorum:** İ.H., M.K.

**Makale yazımı:** İ.H., M.K.

**Eleştirel incelenmesi:** M.K., B.Ç., İ.H.

**Fon sağlama (mevcut ise):** .....

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir. **Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir

## Kaynaklar



1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11):e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
2. Yaşar Z, Kurt ÖK, Talay F, Kargı A. One-Year Follow up Results of Smoking Cessation Outpatient Clinic: Factors Affecting The Cessation of Smoking. Eurasian J Pulmonol 2014; 16(2): 99-104
3. Zhong Z, Zhao S, Zhao Y, Xia S. Combination therapy of varenicline and bupropion in smoking cessation: A meta-analysis of the randomized controlled trials. Compr Psychiatry. 2019 Nov; 95: 152125.
4. Nagano T, Katsurada M, Yasuda Y, Kobayashi K, Nishimura Y. Current pharmacologic treatments for smoking cessation and new agents undergoing clinical trials. Ther Adv Respir Dis. 2019 Jan-Dec;13:1753466619875925.
5. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratziau C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. Eur Respir J. 2007;29(2):390-417.
6. Berkeşoğlu Ç, Özgür ES, Demir AU. Sigara bırakma başarısını etkileyen faktörler. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2018;11(3):355-65.
7. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict. 1991;86(9):1119-27.
8. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. JAMA. 2000;283(24):3244-54.
9. Argüder E , Karalezli A , Hezer H , Kılıç H , Er M , Hasanoğlu HC ve ark Sigara Bırakma Başarısını Etkileyen Faktörler. Turk Toraks Derg 2013; 14: 81-7
10. Yılmaz A, Turan A. Sigara Bırakma Tedavisindeki Hastalarımızın Genel Özellikleri Ve Tedavi Başarısını Etkileyen Faktörler İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, Cilt Xixx Sayı 3, 2015
11. Yaşar Z , Kurt ÖK , Talay F , Kargı A. Bir Yıllık Sigara Bırakma Poliklinik Sonuçlarımız: Sigara Bırakmada Etkili Olan Faktörler. Eurasian J Pulmonol 2014; 16: 99-104
12. Kanık MK, Tözün M. İzmir'de Sigarayı Bırakma Polikliniklerine Başvuranların Sigara ve Diğer Tütün Ürünleri Kullanım Özellikleri ve Nikotin Bağımlılık Durumları ES-TÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2020;5(1):84-95.
13. Kamışlı S, Yüce D, Küçükçoban Ş, Hayran M, Kılıçkap S, Çelik İ ve ark. Bir Sigara Bırakma Polikliniğinde Uygulanan Psikoeğitimsel Sigara Bırakma Programının Etkinliği. Anadolu Hem Sağ Bil Derg, 2017;20(4):235-243
14. Renaud JM, Halpern MT. Clinical management of smoking cessation: patient factors affecting a reward-based approach. Patient Prefer Adherence 2010;4:441-50.
15. Sağlam L. Investigation of the results of a smoking cessation clinic and the factors associated with success. Turk J MedSci 2012; 42:515-22.
16. Wu PC, Hsueh KC, Mar GY, Hsueh SC, Tu MS, McRobbie H, et al. Gender Differences in Outcome of an Attempt

- to Stop Smoking Among Smokers Attending a Smoking Cessation Clinic in Taiwan: 3-Year Follow-Up Study. Evaluation & the health professions. 2016; 39(3):317–25
17. Smith PH, Kasza KA, Hyland A, Fong GT, Borland R, Brady K, et al. Gender differences in medication use and cigarette smoking cessation: results from the International Tobacco Control Four Country Survey. *Nicotine & Tobacco Research*. 2015; 17(4):463–72.
  18. Kanatsız B, Başlılar Ş, Şaylan B, Albay A, Basat SU. Siğara Bırakma Başarısını Etkileyen Faktörler ve Medikal Tedavilerin Değerlendirilmesi *Euras J Fam Med* 2017;6(2):65-71
  19. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2015;163(8):608–21.
  20. Cahill K, Stevens S, Lancaster T. Pharmacological treatments for smoking cessation. *Jama*. 2014;311(2):193–4.
  21. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Annals of medicine*. 2012; 44(6):588–97.
  22. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10037):2507-20.
  23. Kenford SL, Fiore MC, Jorenby DE, Smith SS, Wetter D, Baker TB. Predicting smoking cessation. Who will quit with and without the nicotine patch. *JAMA*. 1994;271(8):589-94.
  24. Fernandez E, Garcia M, Schiaffino A, Borrás JM, Nebot M, Segura A. Smoking initiation and cessation by gender and educational level in Catalonia, Spain. *Prev-Med*. 2001;32(3):218-
  25. Górecka D, Bednarek M, Nowiński A, Puścińska E, Goljan-Geremek A, Zieliński J. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest*. 2003;123(6):1916-23.



## Evaluation of Index of Cardiac Electrophysiological Balance in Type 1 Diabetes Mellitus

### Tip 1 Diabetes Mellitusta Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksinin Değerlendirilmesi

Çağrı ZORLU<sup>1</sup> , Sefa Erdi ÖMÜR<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Tokat State Hospital Cardiology Clinic, Tokat/TURKEY

**Background:** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) has been suggested to carry the risk of developing cardiac arrhythmias. The risk of cardiovascular events and sudden death is higher in patients with T1DM. The index of cardiac electrophysiological balance (iCEB), which shows the balance between ventricular depolarization and repolarization, is a new electrocardiographic (ECG) parameter when compared to other ECG parameters. iCEB provides more information on ventricular arrhythmogenesis than the other traditional ECG parameters such as QT and corrected QT (QTc) intervals. The aim of this study is to evaluate the relationship between T1DM and iCEB.

**Materials and Methods:** This study was conducted retrospectively. The patient group consisted of 50 patients (58% male, mean age  $32.9 \pm 8.7$  years) diagnosed with T1DM, while the control group consisted of 50 healthy individuals (58% male, mean age  $33.9 \pm 6.8$  years). The clinical, demographic and ECG records of the patients were obtained from our hospital's medical documentation system. iCEB and corrected iCEB (iCEBc) values of all participants were calculated by dividing the relevant QT and QTc intervals by the QRS duration.

**Results:** Mean PR, QRS, and QT intervals were similar between groups, while mean heart rate and QTc interval were found to be higher in the T1DM group than in healthy subjects [ $83.1 \pm 9.8$  vs  $78.9 \pm 13.3$  bpm, respectively,  $p = 0.019$ ] and ( $425 \pm 20.4$  vs  $397.6 \pm 10.6$  ms, respectively,  $p < 0.001$ ). The iCEBc of the patient group with T1DM was higher than the control group ( $5.1 \pm 0.5$  vs  $4.7 \pm 0.4$  ms,  $p < 0.001$ , respectively). However, there was no significant difference in iCEB between the patient and control groups ( $4.3 \pm 0.4$  and  $4.3 \pm 0.4$  ms, respectively,  $p = 0.402$ ).

**Conclusions:** In our study, iCEBc was found to be significantly increased in T1DM patients compared to healthy subjects. Consequently; it is important to evaluate the risk of ventricular arrhythmia with iCEBc in T1DM patients.

**Key Words:** Electrocardiography, Index of cardiac electrophysiological balance, Type 1 diabetes mellitus, Ventricular arrhythmia

#### Öz.

**Amaç:** Tip 1 diabetes mellitus' un (T1DM) kardiyak aritmi geliştirme riski taşıdığı öne sürülmüştür. T1DM'li hastalarda kardiyovasküler olay ve ani ölüm riski daha yüksektir. Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki dengeyi gösteren kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi (iCEB), diğer EKG parametreleri ile karşılaştırıldığında yeni bir elektrokardiyoğrafik (EKG) parametredir. iCEB, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) aralıkları gibi diğer geleneksel EKG parametrelerine göre ventriküler aritmogenez hakkında daha fazla bilgi sağlar. Bu çalışmanın amacı, T1DM ve iCEB arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif çalışma, T1DM tanısı almış toplam 50 hasta ile (% 58 erkek, ortalama yaş  $32.9 \pm 8.7$  yıl) kontrol grubunu oluşturmak üzere 50 sağlıklı denekten (% 58 erkek, ortalama yaş  $33.9 \pm 6.8$  yıl) oluşmaktadır. Katılımcıların demografik, klinik ve EKG özellikleri hastanemizin tıbbi tıbbi dökümantasyon sisteminden elde edildi. iCEB ve düzeltilmiş iCEB (iCEBc) değerleri, ilgili QT ve QTc aralıklarının QRS süresine bölünmesiyle hesaplandı.

**Bulgular:** Ortalama PR, QRS ve QT aralıkları gruplar arasında benzer iken, ortalama kalp hızı ve QTc intervali T1DM grubunda sağlıklı bireylere göre daha yüksekti [(sırasıyla  $83.1 \pm 9.8$ ' e karşı  $78.9 \pm 13.3$  atım/dakika,  $p = 0.019$ ) ve ( $425 \pm 20.4$ ' e karşı  $397.6 \pm 10.6$  ms,  $p < 0.001$ )]. T1DM grubu kontrollere göre daha yüksek iCEBc' ye sahipti (sırasıyla  $5.13 \pm 0.5$  'e karşı  $4.71 \pm 0.4$  ms,  $p < 0.001$ ). Bununla birlikte, gruplar arasında iCEB açısından anlamlı bir saptanmadı (sırasıyla  $4.38 \pm 0.45$  ve  $4.33 \pm 0.41$  ms,  $p = 0,402$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda iCEBc' nin, T1DM hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla önemli ölçüde artmış olduğu bulundu. Bu nedenle; T1DM hastalarında ventriküler aritmi riskinin iCEBc ile değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Elektrokardiyografi, Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, Tip 1 diyabetes mellitus, Ventriküler aritmi

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Çağrı ZORLU  
Tokat State Hospital  
Cardiology Clinic,  
Tokat/TURKEY

E-mail: zorlufb@hotmail.com

Received / Geliş tarihi: 30.04.2021

Accepted / Kabul tarihi: 21.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.930461

## Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a serious health problem and is also associated with cardiovascular diseases. Diabetes mellitus is one of the risk factors of diseases such as coronary artery disease, cerebrovascular disease, hypertension, heart valve disease, peripheral artery disease, retinopathy and atrial fibrillation, while long-term exposure further increases this risk. On the other hand, it is also associated with increased mortality independently of these conditions (1).

In an article examining young people with type 1 DM (T1DM), they have a six-fold increased risk for QT/QTc prolongation and should be followed regularly for cardiac autonomic dysfunction (2). In this study, T1DM patients had a significantly longer QT/QTc than controls, but the significance disappeared after adjusting for confounding factors. More specific parameters of QT/QTc were investigated in later studies. In later studies, parameters which give information about the susceptibility to arrhythmia were revealed by measurements made on electrocardiography such as increased PR interval, T peak to T end interval (Tp-Te), dispersion of QT interval, and dispersion of P wave (3-5). However, the cardiac electrophysiological balance index (ICEB), calculated from the surface ECG of the patients - is an indicator of the balance between cardiac depolarization and repolarization (6) - although it may be an indicator of ventricular arrhythmia, it has not been studied as much as other parameters (7).

The aim of this study is to evaluate the relationship between T1DM and ICEB.

## Materials and Methods

### Study populations

Our study population consisted of healthy-looking individuals older than 18 years and diagnosed with T1DM, who visited our institution's cardiology outpatient clinic between July 2018 and May 2020. The number of T1DM patients was 50 and the number of healthy volunteers was 50. The exclusion criteria were: electrolyte imbalances (e.g. hyperkalemia, hyponatremia, etc.), systemic diseases (e.g. glycogen storage diseases, systemic lupus erythematosus, amyloidosis, lipid storage diseases, lysosomal storage diseases, etc.) and subjects who were using any drug other than oral or intravenous insulin (e.g. beta-blockers, antiplatelet, calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin receptor - neprilysin inhibitor, angiotensin-converting enzyme blockers, antidepressant drugs), pregnancy, open thoracic surgery, history of moderate to severe heart valve disease, heart failure, pulmonary hypertension, acute kidney failure, coronary artery disease, retinopathy, cerebrovascular and peripheral vascular disease, malignancy and getting dialysis. The control group of the study was selected from healthy subjects who applied to the outpatient clinic and did not have DM. Transthoracic echocardiography was performed in all patients included in the study. The patient and control groups were evaluated through medical history,

echocardiography, physical examination, ECG, and laboratory data. Approval was obtained from the ethics committee of the Tokat Gaziosmanpasa University -date: 19.08.2020, number: 20-KAEK-123- where our institution was conducted.

### Laboratory and Demographic Data

Biochemical parameters were automatically evaluated with the aid of the Beckman Coulter LH-750 Hematology Analyzer (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, California). Blood samples of the patients were taken after 15 minutes of rest and the patients were asked not to smoke. The lipid panel of the patients [total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL), triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol (HDL)], were evaluated by standard methods. For the diagnosis of hypercholesterolemia, the patients were expected to have a total cholesterol value above 200 mg / dL or an LDL value above 130 mg / dL and had previously received treatment or diagnosis for hypercholesterolemia. The American Diabetes Association criteria were used for the diagnosis of T1DM; and patients who were previously diagnosed by a specialist in endocrinology were included in the study (8). For the diagnosis of hypertension, repeated systolic/diastolic blood pressure measurements were made and patients whose measurements were above 140/90 mmHg were considered hypertensive. Patients who had been smoking for the last six months were evaluated as smokers. Body mass index can be calculated by dividing body mass in kilograms by the square of body length in meters.

### Echocardiographic evaluations

Echocardiographic evaluations of the patient and the control groups were performed with the Vivid S5 echocardiography device (General Electric, Milwaukee, WI, USA) in the echocardiography unit of our center on all participants in the left decubitus position using a 2.5-3.5 MHz transducer. All echocardiographic evaluations were performed separately by two cardiologists. Left ventricular ejection fractions (LVEF) of all participants were performed according to the American Echocardiography Association and the European Society of Cardiovascular Imaging criteria using the modified Simpson's method (9).

### Electrocardiographic assessment

The 12-lead ECG (Cardiofax V; Nihon Kohden Corp., Tokyo, Japan; 10 mm/mV and 25 mm/s) was taken while all participants were at rest in the supine position. Electrocardiograms obtained from all participants were sent to a computer via a scanner and analyzed and evaluated with x400% using the Adobe Photoshop CS2 program (Adobe Systems Inc., San Jose, California, USA). ECG evaluations of all groups were performed separately by two cardiologists. Tp-e and QT intervals were measured and calculated by means of ECGs in the patient and control groups. The interval from the peak of the T wave to the end of the T wave was defined to

as the Tpe interval and QT interval was measured from the onset of the QRS complex to the end of the T-wave (10). The measurements of QT and R-R intervals in all participants were made from the precordial leads V2 and V5. The value taken as the QT interval was defined as the time interval between the onset of the QRS wave and the point where the T wave turns to the isoelectric line on the ECG.

R-R interval was evaluated on the ECG from the precordial leads and measured as the average of three consecutive beat complexes. The Bazett formula was used to calculate the QTc interval and the heart rate (11). Patients with U waves in the ECG were not included in the study. The interval at the end of the electrocardiographic T-wave peak corresponding to the transmural dispersion of the repolarization was measured as Tp-e.

Index of cardiac electrophysiological balance was defined and measured as the ratio of QT to QRS (QT/QRS); while the corrected index of cardiac electrophysiological balance (iCEBc) was defined and measured as the ratio of QTc to QRS (QTc/QRS).

### Statistics

Statistical analysis of the study was performed using SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA). Categorical variables were expressed as number and percentage (n%), while continuous variables were expressed as mean±standard deviation (mean±SD) or median, interquartile range (median, IQR) according to the distribution of the data. In our study, the Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the distribution of continuous variables. Normally distributed data were analyzed with the Student's t-test while non-normally distributed data were analyzed with the Mann-Whitney U test. Categorical variables were analyzed using the Fisher's exact or chi-square tests. Values with a p-value of <0.05 were considered statistically significant.

### Results

Our study consists of 50 patients with T1DM and a control group of 50 participants. The mean patient age was 33±7 years, and 29 (58%) of the patients were men. Fifty patients (50%) had the T1DM pattern and were classified in the T1DM group. The remaining 50 (50%) participants who had not to T1DM were classified in a control group. There was no statistically significant difference based on the baseline characteristics of the groups. The characteristics of the participants included in the study are shown in table 1.

There were no statistically significant differences in the median PR, mean QRS, and mean QT intervals in the ECG of the participants, and these parameters seemed to be within normal limits between the groups. On the other hand, the groups are compared; the mean heart rate and QTc interval in the T1DM group were found to be greater than in the healthy subjects [(83.1 ± 9.8 vs 78.9 ± 13.3 bpm, p = 0.019) and (425 ± 20.4 vs 397.6 ± 10.6 ms, p <0.001)]; the mean R-R interval in the T1DM group was shorter than in the healthy group (729.5 ± 61.5 vs 769 ± 108 ms, p = 0.036). In addition,

the groups were compared; we found that the mean Tp-Te time in the T1DM group was statistically significantly prolonged compared to the healthy group (79.1 ± 6.4 vs 73.2 ± 5.3 ms, respectively, p = 0.029). All these ECG data findings are given in table 2.

**Table 1.** Baseline characteristics of the study groups

	T1DM group (n = 50)	Control group (n = 50)	P value
Age, years	32.9 ± 8.7	33.9 ± 6.8	0.986
Male, n (%)	29 (58)	29 (58)	1.000
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.3 ± 4.8	24.2 ± 4.9	0.984
Smoking, n (%)	8 (16)	9 (18)	0.684
Glukoz, mg/dL	152.8 ± 40.2	96 ± 11	<0.001
HbA1c, %	8.2 ± 1.1	5.3 ± 1	<0.001
Creatinine, mg/dL	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.546
Systolic Blood Pressure, mmHg	125.5 ± 7.8	122.1 ± 7.6	0.058
Diastolic Blood Pressure, mmHg	80.1 ± 3.2	79.5 ± 1.2	0.591
LDL, mg/dL	103 ± 37.1	102 ± 36.4	0.346
Triglycerides, mg/dL	193.4 ± 128	191 ± 128.4	0.678
Hyperlipidemia, n (%)	4 (8)	4 (8)	1.000
LVEF, %	60.6 ± 4.1	59.4 ± 4.6	0.412

BMI: Body-mass index; LDL: Low density lipoprotein; LVEF: Left ventricular ejection fraction.

When the values for iCEB and iCEBc between the two groups were compared (table 2), the patient group with T1DM tended to have higher iCEBc values compared to the healthy group (5.1 ± 0.5 vs 4.7 ± 0.4, p <0.001). However, there was no statistically significant difference between the iCEB in the control and T1DM patient group (4.3 ± 0.4 vs 4.3 ± 0.4, p = 0.402).

**Table 2.** Electrocardiographic evaluation of the participants

	T1DM group (n=50)	Control group (n=50)	P value
HR, beats/min	83.1 ± 9.8	78.9 ± 13.3	0.019
R-R, ms	729.5 ± 61.5	769 ± 108	0.036
PR, ms	147.7 (132.3–157.2)	147.8 (131.5–149.4)	0.798
QT, ms	364.7 ± 21.6	368.2 ± 23.8	0.457
QTc, ms	425 ± 20.4	397.6 ± 10.6	<0.001
QRS duration, ms	84.5 ± 7.5	86 ± 6.4	0.204
Tp-Te, ms	79.1 ± 6.4	73.2 ± 5.3	0.029
iCEB	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	0.402
iCEBc	5.1 ± 0.5	4.7 ± 0.4	<0.001

iCEB: index of Cardiac Electrophysiological Balance, HR: Heart Rate, iCEBc: index of Cardiac Electrophysiological Balance with Heart Rate Correction.

## Discussion

Considering the findings of the study, it was found that iCEBc, resting heart rate and baseline QTc interval were higher in patients with T1DM than in healthy individuals. To our knowledge, this study is the first to provide evidence that T1DM is a significant change in iCEB and iCEBc in adults.

The patient group with DM is known to be at risk of ventricular arrhythmia and subsequent sudden cardiac death (12). The pathophysiological mechanisms of arrhythmias in diabetic patients have not been clearly revealed. Prolonged hyperglycemia has been blamed for the development and increase of fibrosis in myocardial tissue (13,14). Whatever is the reason for myocardial fibrosis, it can cause damage to the myocardial conduction pathways and the formation of micro-reentry circuits. Ventricular arrhythmias such as ventricular fibrillation, ventricular tachycardia, or ventricular extrasystole can also be triggered by an impaired electrical axis of the heart and increased sympathetic activity (15).

Diabetic autonomic neuropathy involves many organs, including the cardiovascular system can affect. Cardiac autonomic neuropathy causes dysfunction by affecting the cardiac sympathetic and parasympathetic nervous system and may lead to sudden death. QT interval, which can be easily calculated from ECG, is an independent predictor of cardiovascular arrhythmia and subsequent sudden death in patients with type 2 DM (16). However, as the QT interval is affected by heart rate, QTc is a better measure. QTc has been used to reflect cardiac autonomic neuropathy (17). Prolonged QTc duration brings with it the risk of increased ventricular arrhythmia (ventricular fibrillation/tachycardia, ventricular extrasystole, etc.) and sudden death, especially Torsades de Pointes (18). There are many studies on the presence and importance of prolonged QTc interval in DM (19,20). In our study, in parallel with the studies in the literature, we found that the QTc interval was significantly prolonged in the group with DM.

Tp-Te range is also another ventricular arrhythmia predictor indicating ventricular repolarization. It is another predictor of ventricular arrhythmia indicating ventricular repolarization. In our study, we found that Tp-Te was prolonged in the group with DM. It has been shown to be associated with ventricular arrhythmias and sudden death even when QTc is normal (21). In a study in the literature, R-R range variations in patients with type 2 DM have been evaluated and it has been related to cardiac neuropathy in these patients (22). Although a small significant difference was found in the R-R distance in our study, no significant difference was found in the PR distance.

Index of cardiac electrophysiological balance reflects the dynamic balance between depolarization (QRS duration) and repolarization (QT interval). Slight changes in iCEB can be harmless, whereas excessive changes (increase or decrease) can cause severe arrhythmias (23). iCEB appears to be a relatively new ECG parameter that does not require any invasive procedure, and there is evidence that it may be a useful ECG parameter in predicting TdP and non-TdP mediated

ventricular arrhythmias (24). Increasing iCEB is associated with TdPs (23). In our study, although iCEB was similar between the T1DM and healthy groups, iCEBc was revealed to be significantly greater in T1DM groups. The iCEB was similar between the groups, and this increase in iCEBc is mainly due to the similar mean QRS durations of the groups and the increased QTc interval in the T1DM group. Our study is the first to report a significant increase in iCEBc in T1DM patients compared to healthy subjects.

According to our study findings, T1DM may pose an additional risk for ventricular arrhythmias.

## Limitations

The relatively small number of patients is one of the main limitations of the study. Manual calculation of measurements may be a limitation, even if they are made with the help of a computer software program. Another limitation may be that evaluation is made only with surface ECG parameters and not with long-term ambulatory ECG monitoring methods. The fact that the study was retrospective and the patients did not have any clinical follow-up related to arrhythmia is a major limitation.

## Conclusions

This study shows that these relatively new repolarization indices and potential electrocardiographic predictors of ventricular arrhythmias are significantly increased in T1DM. In conclusion, iCEBc increases significantly in patients with T1DM, compared with the healthy subjects.

**Ethical Approval:** Ethics approval was obtained from the ethics committee of Tokat Gaziosmanpaşa University with date: 19.08.2020, number: 20-KAEK-123. The researchers state that they accept the ethical principles and conduct the research accordingly. This study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, which was updated in 2013.

## Author Contributions:

*Concept:* Ç.Z.

*Literature Review:* Ç.Z.

*Design :* S.E.Ö.

*Data acquisition:* Ç.Z.

*Analysis and interpretation:* Ç.Z.

*Writing manuscript:* S.E.Ö.

*Critical revision of manuscript:* S.E.Ö.

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

**Financial Disclosure:** We did not use any external funding source for our study.



## References

1. Vasiliadis I, Kolovou G, Mavrogeni S, Nair DR, Mikhailidis DP. Sudden cardiac death and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):573-9.
2. Kyrgios I, Rousso I, Varlamis G, Karavanaki K. Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a sixfold

- greater risk for prolonged QTc interval. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(3-4):237-43.
3. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(4):441-7.
  4. Akboga MK, Gulcihan Balci K, Yilmaz S, Aydin S, Yayla C, Ertem AG, ve ark. Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio as novel surrogate markers for prediction of ventricular arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol* 2017;18(1): 48-53.
  5. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases* 2015;3 (8):705-20.
  6. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker—index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)—plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods* 2013;68(2):250-9.
  7. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of index of cardio-electrophysiological balance (iCEB) as a new biomarker for the identification of patients at increased arrhythmic risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 21(3):294-304.
  8. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2018. *Diabetes Care.* 2018;41(1):13-27.
  9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63
  10. Usalp S, Kemal H, Akpınar O, Cerit L, Duygu H. Does protein adding to diet affect sportsmen's cardiovascular system? *Cukurova Med J* 2020;45(4):1428-35.
  11. Bazett H. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7: 353-70.
  12. Cox AJ, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, et al. Heart rate-corrected QT interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1454-61.
  13. Mandala S, Di TC. ECG Parameters for malignant ventricular arrhythmias: a comprehensive review. *J Med Biol Eng.* 2017;37(4):441-53.
  14. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Sagara K, Takamura M, Takata S, et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(8):890-4.
  15. Piers SR, Everaerts K, Van der Geest RJ, Hazebroek MR, Siebelink HM, Pison LA, et al. Myocardial scar predicts monomorphic ventricular tachycardia but not polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2015;12(10):2106-14.
  16. Cox A, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, et al. Heart rate-corrected qt interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the diabetes heart study. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1454-61.
  17. Uysal F, Ozboyaci E, Bostan O, Saglam H, Semizel E, Cil E. Evaluation of electrocardiographic parameters for early diagnosis of autonomic dysfunction in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 2014; 56: 675-80
  18. Youssef OI, Farid SM. QTc and QTd in children with Type 1 diabetes mellitus during diabetic ketoacidosis. *ISRN Pediatr* 2012; 2012: 619107.
  19. Kittnar O. Electrocardiographic changes in diabetes mellitus. *Physiol Res* 2015; 64(5): 559-66.
  20. Kuppermann N, Park J, Glatzer K, Marcin JP, Glaser NS. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(6): 544-9.
  21. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(4):441-7.
  22. Asakawa H, Onishi M, Hayashi I, Fukuda A, Tokunaga K. Comparison between coefficient of R-R interval variation and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(9):1358-64.
  23. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker—index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)—plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2013;68(2):250-259.
  24. Robyns T, Lu HR, Gallacher DJ, Garweg C, Ector J, Willems R, et al. Evaluation of index of cardio-electrophysiological balance (iCEB) as a new biomarker for the identification of patients at increased arrhythmic risk. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016; 21(3):294-304.

# Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına 2019-2020 Yıllarında Yaş Tayini İçin Başvuran Mülteci Olguların Değerlendirilmesi

## Evaluation of Refugee Cases Applied for Age Estimation Between 2019-2020 In The Department of Forensic Medicine, Cukurova University Medical Faculty

Kenan KAYA<sup>1</sup> , Sıla ASLAN<sup>2</sup> , Toygün Anıl ÖZESEN<sup>1</sup> , Mete Korkut GÜLMEN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Hatay Devlet Hastanesi, Adli Tıp Birimi, Hatay, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Yaş tayini, Adli Tıp alanının önemli konularından biridir. Hukukta yargılamanın işleyişi ve sonuçlandırılması açısından bireyin yaşı belirleyicidir. Yaş tayini yapmak için en sık kullanılan yöntem radyolojik olarak kemik yaşı tayinidir. Yaş tayini değerlendirmeleri; hukuki açıdan kişilerin cezai sorumlulukları olup olmadığı, hukuki hakları veya suçtan zarar görene göre yargı sistemi tarafından verilecek hükmü belirlemek amacıyla istenmektedir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı polikliniğimize 2019-2020 yılları arasında ilgili adli makamlar tarafından yaş tayini istemiyle yönlendirilen 81 mülteci olgunun kimlik yaşı, evlendiklerini belirttikleri yaş, çocuk sahibi olup olmadıkları, yaş tayini istenme nedeni incelendi. Tüm olguların radyolojik kemik yaşları Greulich-Pyle ve Gilsanz-Ratib Atlaslarına göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışma süresinde 74'ü kadın ve 7'si erkek olmak üzere 81 yaş tayini istemi yapılmıştır. 2 olguda gebelik nedeniyle yaş tayini değerlendirilmesi yapılamamıştır. 53 olgunun nüfus kayıtları ile kemik yaşlarının uyumlu olduğu görülmüştür. Nüfus kayıtları ve kemik yaşları arasında fark olduğu tespit edilen olguların 8'inin nüfus kaydından küçük, 18'inin nüfus kaydından büyük olduğu görülmüştür. Olguların yaş tayini için yönlendirme nedenleri değerlendirildiğinde kadınların tamamında, erkeklerin çoğunda (%85,7) cinsel istismar nedeniyle yaş tayini istendiği görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda değerlendirilen olguların neredeyse tamamının yasal evlenme yaşının altında çocuklar olması mülteciler arasında çocuk istismarının geldiği endişe verici noktayı göstermektedir. Çocuk yaş evlilikleri ve dolayısıyla çocuk istismarının önlenmesi, konuyla ilgili farkındalığın artırılması ve halk sağlığı açısından bu çocukların izlenmesi sağlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Mülteci, Kemik yaşı, Cinsel istismar, Çocuk evlilikleri

### Abstract

**Background:** Age estimation is one of the important issues in the field of Forensic Medicine. The age of the individual is decisive in terms of the functioning and conclusion of the legal proceedings. The most common method for age estimation is radiological estimation of bone age. Age estimation assessments are requested to determine whether individuals legally have criminal responsibilities or not, legal rights of individuals, or the verdict to be given by the judicial system according to the person who has been harmed by the crime.

**Materials and Methods:** In our study; information about identity age, the age at which they say they were married, whether they have children, the reason for requesting age estimation of 81 refugee cases, who were referred to our outpatient clinic of Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine between 2019-2020 with the request of age estimation by the relevant judicial authorities, was examined. Radiological bone ages of all cases were evaluated according to Greulich-Pyle and Gilsanz-Ratib Atlas.

**Results:** Age estimation of 81 cases, including 74 female and 7 male cases, was conducted in this study. Age estimation could not be evaluated in 2 cases due to pregnancy. It was observed that the registration records of 53 cases were compatible with bone ages. It was observed that 8 of the cases were younger and 18 of the cases were older than the recorded age at register. When the reasons for referral for age estimation of the cases were evaluated; it was observed that all women and most men (85.7%) asked for age estimation due to sexual abuse.

**Conclusions:** e fact that almost all of the cases evaluated in our study were children under the legal age of marriage, shows the alarming point of child abuse among refugees. Childhood marriages and related child abuse should be prevented, awareness about this topic should be increased and these children should be monitored in terms of public health.

**Keywords:** Refugee, Bone age, Sexual abuse, Childhood marriages

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Toygün Anıl ÖZESEN**  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Balcalı Hastanesi, Adli Tıp Anabilim Dalı,  
Adana/TÜRKİYE

E-mail: toygunanilozen@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.08.2021

Kabul tarihi / Accepted: 16.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.982364

## Giriş

Birleşmiş Milletler (BM) Mültecilerin Hukuki Statüsüne ilişkin 1951 Sözleşmesi'ne göre mülteci tanımı; 'ırkı, dini, milliyeti, belli bir sosyal gruba mensubiyeti veya siyasi düşünceleri nedeniyle zulüm göreceği konusunda haklı bir korku taşıyan ve bu yüzden ülkesinden ayrılan ve korkusu nedeniyle geri dönemeyen veya dönmek istemeyen kişi' olarak yapılmaktadır (1).

Her yıl dünyanın her yerinden binlerce insan kendi ülkelerindeki çatışmalardan, felaketlerden ve şiddetten kaçmak, uluslararası sınırları geçmek için evlerinden kaçırmaktadır. Bu insani acil durumlarda, mülteciler ve ülke içinde yerinden edilmiş kişilerin, sağlıklarını etkileyen büyük bir baskıya maruz kaldıkları görülmektedir. Dünya'nın şu anda artan sayıda mülteci ile, İkinci Dünya Savaşı'ndan bu yana en büyük göç krizini yaşadığı öne sürülmektedir.

Cinsel şiddet, cinsel bir eylem veya mağdurun gönüllü rızası olmadan veya rıza gösteremeyecek veya reddedemeyecek biriyle cinsel bir eylem gerçekleştirme girişimi olarak tanımlanmakta, zorla yerinden edilme ve iltica sırasında mevcut bir tehdit olarak kabul edilmektedir (2, 3).

Savaş zamanlarında, kadınlar ve kız çocukları cinsel şiddete karşı daha savunmasızdır ve erken yaşta veya zorla evlilik, eş istismarı, çocuk cinsel istismarı ve insan ticareti gibi şiddet biçimleri açısından daha büyük risk altındadır (3). Çocuk istismarının dünya üzerinde görülen en yaygın şekillerinden biri de çocukluk dönemindeki evliliklerdir. Reşit olunmayan evliliklerin oranı dünyada düşmekle beraber, Türkiye gibi yoğun göç alan ülkelerde varlığını sürdürmektedir (4). Çocukluk dönemindeki evlilikler, 18 yaşını doldurmamış, bedensel, fizyolojik ve mental açıdan evlenmek ve çocuk sahibi olmak gibi yükümlülükleri taşımaya hazır olmayan çocuğun dahil olduğu evlilik olarak tanımlanmaktadır (5).

Kanun koyucu, Türk Ceza Kanunu madde 103'te yaş gruplarına göre bir ayrıma giderek 15 yaşını doldurmamış veya doldurmasına rağmen fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan çocuklara karşı gerçekleştirilen her tür cinsel içerikli davranışı istismar sayarken, 15 yaşından büyük çocuklara sadece cebir, tehdit, hile veya iradeyi etkileyen başka bir nedenden dolayı gerçekleştirilen cinsel içerikli davranışları cinsel istismar kabul etmiştir (6). Kanun metninden de anlaşılacağı üzere, mağdurun 15 yaşından küçük olması halinde rızasının olamayacağı kabul edilmekte, bu durum kanuni bir karine sayılmaktadır. Bu durumlarda algılama yeteneği ile ilgili olarak araştırmaya gerek görülmektedir (7). Ülkemizde geçmiş yıllara göre oldukça azalmış olmakla birlikte doğum kayıtlarının gerçeğe uygun yapılmadığı durumlar göz önüne alındığında, yaşın gerçeğe uygun olarak tespiti ile ilgili de bazı sorunlar bulunmaktadır. Bu nedenle kanun düzenlemesinde çocuğun yaşı esas alındığından, yaş kayıtlarına sıklıkla itiraz edilmektedir.

Adli yaş çalışmaları çoğu ülkede; medeni hukuk, ceza hukuku ve iltica davalarında kişilerin 14-22 yaşlarını belirle-

mek amacıyla, emeklilik veya yaşlılık aylığı hak edilme durumlarında ise 60 veya 65 yaşında olup olmadıklarının belirlenebilmesi amacıyla gerçekleştirilmektedir (8).

Yaş tayini açısından özellikle adolesan yaşlarda değerlendirme yapılırken; boy ve ağırlık gibi bulguların yanında vücudun büyüme ve gelişmesine eşlik eden ikincil cinsiyet karakterlerinin, percentil endekslerinin, radyolojik inceleme ile vücut kemiklerinin epifiz hatlarının değerlendirmeye alınması gerekmektedir. İleri yaşlarda ise kemiklerde meydana gelen kalsifikasyonlar ve genel olarak kemiklerin yıpranma durumuna göre değerlendirme yapılmaktadır.

Son yıllarda yaşanan göç dalgası ile birlikte özellikle bölgemizde artan göçmen yoğunluğu sonrası, hem kimlik düzenlenmesinde doğum tarihleri ile ilgili meydana gelen kayıt yanlışlıkları hem de kültürel veya başka sebeplerle çocuk yaşta gerçekleştirilen evlilikler nedeniyle tarafımıza yaş tayini için gönderilen olgu sayısında artış olduğu görülmüştür. Bu nedenle Adli Tıp Anabilim Dalımıza 2019-2020 yılları arasında adli makamlarca yaş tayini için yönlendirilmiş 81 olguya ait raporlar retrospektif olarak incelenerek elde edilen verilerin literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Çalışmamızda; Anabilim dalımıza 2019-2020 yılları arasında ilgili adli makamlar tarafından kemik yaşı tayini istemiyle yönlendirilen ve raporları düzenlenen 81 mülteci olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamız için 22 Ocak 2021 tarih ve 107 Sayılı T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Toplantısında Etik Yönden Uygun olduğuna dair 9 Karar Numarası ile onay alınmıştır.

Veriler kayıt altına alınırken; cinsiyet, kimlik yaşı, evlendikleri belirtilen yaş, çocuk sahibi olup olmadığı, yaş tayini istenme sebepleri, hangi yaşta olduklarının iddia edildiği, tespit edilen kemik yaşları değerlendirme kriterleri olarak seçilmiştir. Kemik yaşları tayin edilmek üzere sol el-el bilek, sol dirsek, sol omuz ve pelvis grafileri çekilerek, ilgili kemiklerin epifiz hatlarının mevcut halleri Greulich-Pyle ve Gilsanz-Ratib kemik yaşı Atlasları ile karşılaştırılarak değerlendirilmedi bulunulmuştur (9, 10).

## İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS Versiyon 20 kullanıldı. Üzerinde durulan özelliklerden kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmamızda; Anabilim dalımıza 2019-2020 yılları arasında ilgili adli makamlar tarafından yaş tayini istemiyle yönlendirilen ve rapor düzenlenen 81 mülteci olgunun radyolojik kemik yaşları Greulich-Pyle ve Gilsanz-Ratib Atlaslarının her ikisine göre değerlendirilmiş, değerlendirmede atlaslar arası fark tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda; 81 mülteci olgunun 74'ünün kadın, 7'sinin erkek olduğu, başvuruların kimlik yaşına göre inceleme yapıldığında, en küçük yaş 10, en büyük yaşın 19 olduğu görüldü.

Çalışmamızda; olguların kendi yaşları konusunda görüşleri değerlendirildiğinde, 54 olgunun kimlik yaşlarından daha büyük olduklarını, 8 olgunun küçük olduklarını, 19 olgunun kimlik yaşlarının doğru olduğunu iddia ettiği görüldü. İddia edilen yaş ve kimlik yaşları arasındaki farkların cinsiyetlere

göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir.

Çalışmamızda; 2 olguda gebelik nedeniyle yaş tayini çalışmaları yapılamamış olup, 18 olgunun kemik yaşının kimlik yaşından daha büyük olduğu, 8 olgunun kemik yaşının kimlik yaşından daha küçük olduğu, 53 olgunun ise kemik ve kimlik yaşlarının birbiriyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Çekilen grafilere göre tespit edilen kemik yaşı ile kimlik yaşları arasındaki farkların dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Kişilerin iddia ettikleri yaşları ile kimlik yaşları arasındaki yaş farkı ve cinsiyet dağılımı tablosu

İddia Edilen Yaş ve Kimlik Yaşı Arasındaki Fark	Kadın		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Kimlik Yaşından 2 Yaş Küçük	2	%2,46	5	%6,17	7	%8,64
Kimlik Yaşından 1 Yaş Küçük	1	%1,23	0	-	1	%1,23
Kimlik Yaşı ile Aynı	19	%23,45	0	-	19	%23,45
Kimlik Yaşından 1 Yaş Büyük	18	%22,22	1	%1,23	19	%23,45
Kimlik Yaşından 2 Yaş Büyük	24	%29,62	1	%1,23	25	%30,86
Kimlik Yaşından 3 Yaş Büyük	8	%9,87	0	-	8	%9,87
Kimlik Yaşından 4 Yaş Büyük	2	%2,46	0	-	2	%2,46
Toplam	74	%91,35	7	%8,64	81	%99,99

\*Tabloda kişilerin iddia ettikleri yaşları ile kimlik yaşları arasındaki yaş farkı gösterilmekte olup yüzdeler hesaplanırken virgül sonrası ilk iki hane alındığından yüzdeler toplamı farklılık göstermektedir

**Tablo 2.** Kimlik yaşı ve tespit edilen kemik yaşlarının karşılaştırma tablosu

Kimlik Yaşı ile Kemik Yaş Farkı	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)
Kimlik Yaşından 3 Yaş Küçük	2	%2,53
Kimlik Yaşından 2 Yaş Küçük	3	%3,79
Kimlik Yaşından 1 Yaş Küçük	3	%3,79
Kimlik Yaşı ile Uyumlu	53	%67,08
Kimlik Yaşından 1 Yaş Büyük	16	%20,25
Kimlik Yaşından 2 Yaş Büyük	1	%1,26
Kimlik Yaşından 3 Yaş Büyük	1	%1,26
Toplam	79	%99,9

\*2 olgunun gebe olması nedeniyle kemik grafileri çekilemediğinden değerlendirme yapılamamıştır. Bu nedenle 79 olguya göre yüzde hesaplaması yapılmış olup yüzdeler hesaplanırken virgül sonrası ilk iki hane alındığından yüzdeler toplamı farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda; 74 kadın olgunun gebelik durumlarına göre inceleme yapıldığında; en az bir kez doğum yapan 64 olgu olduğu, 10 olgunun doğum yapmamış olduğu, 52 olgunun 12 aydan küçük, 5 olgunun 12-24 ay arasında, 7 olgunun 24 aydan daha büyük çocuk sahibi olduğu tespit edilmiştir. Olguların çocuk sahiplik durumu ve çocukların yaş dağılımı Tablo 3'te gösterilmektedir.

Çalışmamızda; olguların yaş tayini için gönderilme nedenleri incelendiğinde kadın olguların tamamının, erkek olguların ise büyük bir çoğunluğunun (%85,7) cinsel istismar nedeniyle tarafımıza gönderilmiş olduğu, 74 kadın olgunun 71'inin (%95,9) evli olduğunu (imam nikahı) beyan ettiği tespit edilmiştir. Olguların adli makamlarca yaş tayini için gönderilme nedenleri, cinsiyetleri ve evlilik durumlarının dağılımı Tablo 4'te gösterilmektedir.

**Tablo 3.** Çocuk sahibi olma durumu ve çocukların yaşlarının dağılımı tablosu

Doğum yapma ve doğan çocuk yaşları	Olgu Sayısı(n)	Oran (%)
Çocuk sahibi olmayan	10	%13,51
Çocuk 0-12 ay	52	%70,27
Çocuk 12-24 ay	5	%6,75
Çocuk 24 ay ve daha büyük	7	%9,45
Toplam	74	%99,9

\*Kadın cinsiyette olgu sayısının 74 olması nedeniyle yüzde hesaplaması bu sayıya göre yapılmış olup yüzdeler hesaplanırken virgül sonrası ilk iki hane alındığından yüzdeler toplamı farklılık göstermektedir.



**Tablo 4.** Adli makamlarca yaş tayini amacıyla gönderilen olguların gönderilme nedenleri, cinsiyetleri ve beyan ettikleri evlilik (imam nikahı) durumları tablosu

Cinsiyet	Yaş tayini Amacıyla Gönderilme Nedeni							
	Cinsel İstismar				Kayıt Hatası		Toplam	
	Cinsel Saldırı		Evlilik		n	%	n	%
n	%	n	%					
Kadın	3	%3,70	71	%87,65	0	-	74	%91,35
Erkek	6	%7,40	0	-	1	%1,23	7	%8,64
Toplam	9	%11,1	71	%87,65	1	%1,23	81	%99,9

\* Yüzdeler hesaplanırken virgül sonrası ilk iki hane alındığından yüzdeler toplamı farklılık göstermektedir.

## Tartışma

Adli amaçlarla yaş tayini; kişilerin hukuki ehliyetleri ve ceza sorumluluklarının değerlendirilebilmesi, kimlik yaşlarının küçük olması durumunda işe girme, 18 yaş altında evlilik, spor müsabakalarına katılım, askere alınma gibi birçok durumda adli makamlarca veya kişilerin bireysel başvuruları ile gerçekleştirilmektedir (11-13).

Son yıllarda dünya dinamiklerinde meydana gelen değişikliklerin neden olduğu savaşlar-çatışmalar-karışıklıklar neticesinde artan sığınmacı sayılarının beraberinde getirdiği olumsuzluklar arasında cinsel şiddet olgularının artışının da olduğu belirtilmektedir (14, 15). Ülkemiz ve özellikle bölgemizin bu göç dalgasının içerisinde kalması nedeniyle güncel çalışma alanımız içerisinde bu olgularla karşılaşma sıklığımızın artmış olduğu görülmektedir. Çalışmamızı gerçekleştirdiğimiz Adana ilinin mülteci sayısı açısından Türkiye’de 5. sırada olması (16), yabancı uyruklu vaka oranının yüksek olmasını açıklamaktadır.

Adli makamlarca tarafımıza gönderilen mülteci olguların çok büyük kısmında 15 yaş altı evlilik, 15 yaş altı doğum veya kimlik yaşına göre 15 yaş altında cinsel ilişkiye bağlı doğum nedeniyle açılan kamu davalarında kişilerin yaşlarına ilişkin rapor düzenlenmesi istenmektedir. Türk Ceza Kanununun Madde 103’te 15 yaşını doldurmamış veya doldurmasına rağmen fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan çocuklara karşı gerçekleştirilen her tür cinsel içerikli davranışın istismar olarak kabul edilmesi (5) nedeniyle, resmi olmayan evlilik nedeniyle tarafımıza gönderilen olgular, cinsel istismar olguları olarak değerlendirmeye alınmış olup çalışmamızda; olguların başvuru nedenleri değerlendirildiğinde kadınların tamamında, erkeklerin çoğunda (%85,7) cinsel istismar nedeniyle yaş tayini istendiği görülmüştür. TÜİK verileri kapsamında İçişleri Bakanlığı tarafından hazırlanan "Yabancı Uyruklu Çocuklara Yönelik Cinsel Suç Atlası" isimli raporda, ülkemizde mevcut refakatsiz sığınmacı çocukların %84’ünün 15 yaşın altında olduğu; bu çocuklardan cinsel istismara maruz kalanların 2014 yılı 170 kişi, 2017 yılında 1421 kişi olduğu belirtilmiştir (15). 2011 yılı cinsel istismar mağduru olan çocuklar ile yapılan bir çalışmada, yabancı uyruklu olma oranının %5 olduğu saptanmıştır (17). Muğla’da 240 cinsel istismar vakasının %2,9’unun yabancı uyruklu olduğu saptanmıştır (18).

Çalışmamızda; olguların 74’ünün (%91,3) kadın, 7’sinin (%8,6) erkek olduğu; kimlik yaşına göre en küçük yaşın 10,

en büyük yaşın 19 olduğu görülmüştür. Türkiye’de kız çocuklarının 18 yaşından önce yaklaşık %15’inin, 15 yaşından önce ise %1’inin evlendiği tahmin edilmektedir ve bu oranlar da Avrupa’nın en yüksek çocuk evlilik oranlarından biridir (5). UNICEF tarafından 2016 yılında yayınlanan rapora göre; 28 milyon çocuğun mevcut savaş nedeni güvenlik, sağlık ve ekonomik problemler ile ülkelerinden ayrılmak zorunda olduğu; dünyadaki her 200 çocuktan 1’inin ve doğdukları ülkenin dışında yaşayan her 3 çocuktan 1’inin mülteci olduğu belirtilmektedir; Türkiye’nin yaşa göre gruplandırılmış veriler olmasa da dünyada en çok sayıda çocuk mülteciye ev sahipliği yaptığı düşünülmektedir (19).

Çalışmamızda, olguların kendi yaşları konusunda görüşleri alındığında; 54 olgunun kimlik yaşlarından daha büyük olduklarını, 8 olgunun küçük olduklarını, 19 olgunun kimlik yaşlarının doğru olduğunu belirttikleri görüldü. Kimlik yaşlarından daha büyük olduğunu iddia eden olguların sayısının daha yüksek olmasının, istismarı örtbas etmek için evlenme/evlendirilme ve çeşitli toplumsal baskılar nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda; 2 olguda gebelik nedeniyle yaş tayini çalışmaları yapılamamış olup (Belirtilen yüzdeler değerler, değerlendirilemeyen 2 olgunun toplam olgu sayısından çıkarılması sonrası kalan 79 olguya göre hesaplanmıştır.), 18 (%22,78) olgunun kemik yaşının kimlik yaşından daha büyük olduğu, 8 (%10,12) olgunun kemik yaşının kimlik yaşından daha küçük olduğu, 53 (%67) olgunun ise kemik ve kimlik yaşlarının birbiriyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir. 2011 yılında Tokat bölgesinde yapılan bir çalışmada, yaş tayini nedeni ile başvuran olguların %89,2’sinin değerlendirme sonucunda tespit edilen yaş ile nüfusa kayıtlı olduğu yaş arasında fark olduğu, olguların %75,7’sinin değerlendirme sonucunda kemik yaşının nüfusa kayıtlı olduğu yaştan daha büyük bulunduğu bildirilmiştir (11). Çalışmalar arasındaki farklılığın zamana, toplumsal dinamiklere ve göç dalgasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, en az bir kez doğum yapan 64 olgu olduğu saptanmıştır. Mülteci kamplarındaki tüm çocukların cinsel istismar ve insan ticaretine karşı savunmasız oldukları, kız çocuklarının zorla cinsel ilişkiye ve erken çocuk doğurmaya maruz kalmanın yanı sıra aile çevrelerindeki cinsiyet rolleriyle ilişkili olarak artan risk alma deneyimi yaşadıkları bildirilmektedir (20, 21). Aile planlaması dahil olmak üzere cinsel sağlık

ve üreme sağlığı hizmetleri ile ürünlerinin kullanımı ve bilgisinin de insani yardım ortamlarındaki kadınlar ve çocuklar arasında genellikle düşük olduğu bildirilmektedir (22).

Çalışmamızda değerlendirilen olguların neredeyse tamamının Türkiye Cumhuriyeti Kanunlarına göre yasal evlenme yaşının altında olması mülteciler arasında çocuk istismarının geldiği endişe verici noktayı göstermektedir. Suriye Kişisel Statü Kanununa göre, evlilik yaşı erkek çocukta asgari 18 yaş, kız çocukta ise 17 yaş olarak belirlenmiş olmakla birlikte 15 yaşını dolduran bir erkek çocuğu veya 13 yaşını dolduran bir kız çocuğu bülüş çağına girdiğini iddia ediyorsa, hakimin bu iddianın samimiyetine inanması ve kişilerin yeterli fiziki olgunluk derecelerine eriştiği konusunda kanaate vardığı takdirde erkek veya kız çocuğunun evlenmelerine izin verebilmektedir (23). Türkiye Cumhuriyeti ve Suriye ülkeleri arasındaki evlilik yaşına ilişkin bu farklılık nedeniyle kişilerin ülkelerinde gerçekleştirdikleri evlilikler göç ettikleri ülkelerde geçerliliğini kaybetmekte ve bizimde günlük adli tıp pratiğinde oldukça fazla bu olgularla karşılaşmamıza neden olmaktadır. Ayrıca hukuksal düzenlemeler o toplumun sosyal yapısıyla bağdaşmaları ve yaşama şekliyle ilişkili olmalarından dolayı, toplulukların küçük yaşta evliliklere karşı hassasiyetleri daha düşük seviyede olmakta, doğal sayılmaktadır. Bu nedenlerle hem göç etmenin getirmiş olduğu sosyal zorluklarla baş etme yöntemi olarak evliliğin sunulması hem de göç edilen yerlerde mevcut kanunların tam olarak bilinmemesi ile evlilikler meydana gelmektedir.

Savaşın yıkıcı etkileri ve travmatik süreçlerine maruziyeti tespit edilerek mülteci çocuklara ve onların ailelerine psikososyal açıdan destek hizmetleri sunulmalı, rehabilitasyon ve koruma programları geliştirilmelidir. Bütüncül sağlık hizmetlerinin erişiminin etkin sağlanabilmesi, aile fertlerinin tekrar bir araya gelebilmeleri desteklenmeli ve isteyenlere Türkçe öğrenimi konusunda fırsatlar yaratılmalıdır. Entegrasyon ve asimilasyon kavramları arasında karmaşıklıklardan kaçınılarak gerekli önlemler alınmalı; mültecilerin kültürlerine, hayat tarzlarına ve ritüellerine saygı çerçevesinde çocuk merkezli eğitim programları hazırlanmalıdır. Çocuk evlilikleri, travmatik yaşantılar, sağlık, çocukların eğitim alamama, devam edememe, yoksulluk, çocuk işçiliği, dil problemi, uyum gibi temel konularda ortak hareket edilmeli ve verilen hizmetler takip edilmelidir (24).

Tüm dünyada 15-19 yaş arası kadınların %18'inin evli olduğu, 20-24 yaş arası kadınların %21'inin 18 yaşından önce doğum yaptığı belirtilmektedir (25). Erken yaşta evliliklerin %29 oran ile en sık Güney Asya'da, %7 oran ile en az Orta ve Doğu Avrupa'da olduğu belirtilmektedir (25). Erken yaşta, bireylerin biyopsikososyal gelişimlerinin tam olarak gerçekleştirilmeden yaptıkları evlilikler birçok sorunu beraberlerinde getirmektedirler. Bu evliliklerde çoğunlukla erken yaşta gebelik meydana gelmekte ve tıbbi açıdan adölesan yaş gebelikleri riskli gebelikler olarak değerlendirilmektedir (26). Ayrıca bu olgularda doğurganlık süresinin uzadığı ve daha fazla doğum gerçekleştiği belirlenmiştir (27).

Sonuç olarak çalışmamızda yaş tayini için tarafımıza yönlendirilen mülteci olguların çok büyük kısmının erken yaşta evlilik, gebelik veya cinsel istismara uğramış oldukları tespit edilmiş olup, erken yaşta evliliklerin ve dolayısıyla çocuk istismarının önlenmesi, konuyla ilgili farkındalığın artırılması ve halk sağlığı açısından izlenmesi sağlanmalıdır. Ayrıca yaş tayinine ilişkin düzenlenen raporların yargı sisteminde hükme direkt etkili olması nedeniyle, değerlendirme yapılırken hata payını en aza indirmek için mevcut ise yerel atlaslardan mevcut değil ise uluslararası alanda kabul görmüş atlaslar kullanılmalıdır.

dirilen mülteci olguların çok büyük kısmının erken yaşta evlilik, gebelik veya cinsel istismara uğramış oldukları tespit edilmiş olup, erken yaşta evliliklerin ve dolayısıyla çocuk istismarının önlenmesi, konuyla ilgili farkındalığın artırılması ve halk sağlığı açısından izlenmesi sağlanmalıdır. Ayrıca yaş tayinine ilişkin düzenlenen raporların yargı sisteminde hükme direkt etkili olması nedeniyle, değerlendirme yapılırken hata payını en aza indirmek için mevcut ise yerel atlaslardan mevcut değil ise uluslararası alanda kabul görmüş atlaslar kullanılmalıdır.

**Etik onam:** Çalışmamız için 22 Ocak 2021 tarih ve 107 Sayılı T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Toplantısında Etik Yönden Uygun olduğuna dair 9 Karar Numarası ile onay alınmıştır.

#### Yazar Katkıları:

**Konsept:** K.K., T.Ö.

**Literatür Tarama:** S.A., T.Ö.

**Tasarım:** M.G., S.A.

**Veri toplama:** K.K., S.A., T.Ö.

**Analiz ve yorum:** M.G.

**Makale yazımı:** T.Ö., S.A.

**Eleştirel incelenmesi:** K.K., M.G.

**Çıkar Çatışması:** Yok

**Finansal Destek:** Yok




#### Kaynaklar

1. Jackson IC. The 1951 Convention Relating to the Status of Refugees: A universal basis for protection. Int'l J Refugee L. 1991;3:403.
2. Basile KC, Smith SG, Breiding M, Black MC, Mahendra RR. Sexual violence surveillance: Uniform definitions and recommended data elements. Version 2.0. 2014.
3. Ward J, Vann B. Gender-based violence in refugee settings. The Lancet. 2002;360:13-4.
4. Bilginer Ç, Kütük MÖ. Çocuk Evlilikleri. Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics. 2017;3(3):188-94.
5. Çavlin A. Syrian Refugees in Turkey: A Demographic Profile and Linked Social Challenges: Routledge; 2020.
6. Celbis O, Ozdemir B, Kaya A. Examination of the sexually assaulted child/Cinsel saldiriya ugramis cocugun muayenesi. Turkish Pediatrics Archive. 2011:104-11.
7. Aslan S. Akut Cinsel İstismar ve Saldırı Olgularında Güncel Teknoloji ve Laboratuvar Kullanımı ile Raporlandırma Standardizasyonu Çalışması [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Çukurova Üniversitesi, Adana; 2020.
8. Schmeling A, Geserick G, Reisinger W, Olze A. Age estimation. Forensic science international. 2007;165(2-3):178-81.
9. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist: Stanford university press; 1959.
10. Gilsanz V, Ratib O. Hand bone age: a digital atlas of skeletal maturity: Springer Science & Business Media; 2005.
11. Yıldırım A, Çetin İ, Erdal Ö, Gümüş B. Adli Tıp Anabilim Dalında 2006-2010 Yılları Arasında Yaş Tayini için Başvuran Olguların Değerlendirilmesi. Çağdaş Tıp Dergisi. 2011;1(2).
12. Baransel Isır A, Dülger H. 1998-2005 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalında raporlandırılan yaş tayini olgularının irdelenmesi. Türkiye Klinikleri Adli Tıp

- Dergisi. 2007;4(1):1-6.
13. Bilgin N, Çekin N, Gülmen M, Alper B. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na başvuran yaş tayini olgularının retrospektif değerlendirilmesi. Mersin Üniv Tıp Fak Dergisi. 2003;2:140-4.
  14. Polat F. Türkiye'de öğrenim gören yabancı uyruklu ilköğretim öğrencilerinin karşılaştıkları sorunlar ve çözüm önerileri/Problems encountered by the foreign elementary school students who study in Turkey and solution offers. 2012.
  15. Tokyay M. Suriyeli kız çocukları Türkiye'de cinsel istismarın en büyük mağduru oldu: Artış yüzde 736. euronews. 26 Oct 2019.
  16. Association R. Number of Syrians in Turkey October 2020. 15 Nov 2020.
  17. Şimşek Ş, Fettahoğlu EÇ, Özatalay E. Cinsel istismara uğramış çocuklarda ve ebeveynlerinde travma sonrası stres bozukluğu. Dicle Tıp Dergisi. 2011;38(3):318-24.
  18. Topal Y, Balcı Y, Erbaş M. Muğla'da 18 yaş ve altı cinsel istismar olgularının retrospektif değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2018;10(2):135-41.
  19. UNICEF. Uprooted: The growing crisis for refugee and migrant children. 2016.
  20. Ivanova O, Rai M, Kemigisha E. A systematic review of sexual and reproductive health knowledge, experiences and access to services among refugee, migrant and displaced girls and young women in Africa. International journal of environmental research and public health. 2018;15(8):1583.
  21. İyakaremye I, Mukagatare C. Forced migration and sexual abuse: experience of Congolese adolescent girls in Kigeme refugee camp, Rwanda. Health Psychol Rep. 2016;4:261-71.
  22. McGinn T, Austin J, Anfinson K, Amsalu R, Casey SE, Fadulalmula SI, et al. Family planning in conflict: results of cross-sectional baseline surveys in three African countries. Conflict and health. 2011;5(1):1-8.
  23. Aile T, Aile SPB, Müdürlüğü THG. Suriyeliler ile Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşları Arasındaki Evlilik İlişkileri Araştırması. 2016.
  24. Yolcuoğlu İG. Türkiye'de çocuk koruma sisteminin genel olarak değerlendirilmesi. Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi. 2009;18(18):43-58.
  25. UNICEF. The State of the Worlds Children 2014 in Numbers: Revealing Disparities, Advancing Children's Rights: Every Child Counts. United Nations. 2014.
  26. Şimşek Z, Kabcıoğlu F, Kurcer M. Risk factors related with the complications on woman and their babies who delivered at Sanlıurfa Maternity Hospital. Journal of Health and Society. 2005;15(3):90-5.
  27. Rehberi DÖBY. TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Ankara-2009 ss. 2000:9-41.

## COVID-19 Pnömonisinde Laktat Dehidrogenaz Düzeylerinin Önemi

## The Importance of Lactate Dehydrogenase Levels in COVID-19 Pneumonia

Zeliha DEMİR GİDEN<sup>1</sup> , Ramazan GİDEN<sup>2</sup> , Elif DEMİR<sup>3</sup> <sup>1</sup>Viranşehir Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa, TÜRKİYE<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE<sup>3</sup>Harran Üniversitesi, Viranşehir Sağlık Yüksekokulu, Viranşehir, Şanlıurfa, TÜRKİYE

## Öz.

**Amaç:** Bu çalışmadaki amacımız, RT-PCR testi pozitif olan COVID-19 pnömonisinde laktat dehidrogenaz seviyelerinin nasıl etkilendiğini tespit etmektir. Bu parametrenin RT-PCR testi pozitif hastalarda biyokimyasal parametre açısından değerini araştırmak, konuyla ilgili yeni görüşler ileri sürebilmektir.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamıza hastaneye başvuran 18 yaş üstü RT-PCR testi pozitif olup servise yatırılan 100 COVID-19 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastanenin sisteminden geriye dönük olarak toplandı. RT-PCR pozitif hastalar COVID-19 pnömonisi olan ve COVID-19 pnömonisi olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Elde edilen sonuçlar SPSS 25 programında değerlendirildi.

**Bulgular:** RT-PCR testi pozitif olan 100 hastanın 39'unda COVID-19 pnömonisi yoktu, 61'inde COVID-19 pnömonisi vardı. COVID-19 pnömonisi olan hastaların laktat dehidrogenaz değeri, COVID-19 pnömonisi olmayan hastaların laktat dehidrogenaz değerinden anlamlı derecede yüksekti ( $198.91 \pm 141.34$ ,  $194.18 \pm 69.19$ ,  $p=0.001$ ).

**Sonuç:** Yaptığımız çalışmada COVID-19 pnömonisi olan hastalarda olmayanlara göre laktat dehidrogenaz değeri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu yüzden çalışmamız hastaların ilk başvuru anındaki laktat dehidrogenaz değerlerinin bilgisayarlı tomografinin olmadığı sağlık kuruluşlarında ve bilgisayarlı tomografi çekiminin önerilmediği hasta gruplarında COVID-19 pnömonisini öngörmeye kullanılması faydalı olabileceği fikrini akla getirmiş ve bilgisayarlı tomografi olan sağlık kuruluşlarında ise COVID-19 hastalarında laktat dehidrogenaz değerinin yüksek çıkması bilgisayarlı tomografi taraması kararını vermede fikir verebileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Pnömoni, Laktat dehidrogenaz.

## Abstract

**Background:** Our aim in this study is to determine how lactate dehydrogenase levels are affected in RT-PCR positive COVID-19 pneumonia. To investigate the value of this parameter in terms of biochemical parameters in RT-PCR positive patients and to propose new opinions on the subject.

**Materials and Methods:** One hundred COVID-19 patients admitted to the hospital with positive RT-PCR test and above the age of 18 were included in our study. The data of the patients were collected retrospectively from the hospital system. RT-PCR positive patients were divided into two groups as those with COVID-19 pneumonia and those without COVID-19 pneumonia. The obtained results were evaluated in the SPSS 25 program.

**Results:** Of the 100 patients with positive RT-PCR test, 39 did not have COVID-19 pneumonia, 61 had COVID-19 pneumonia. Lactate dehydrogenase levels of patients with COVID-19 pneumonia was significantly higher than lactate dehydrogenase levels of patients without COVID-19 pneumonia ( $198.91 \pm 141.34$ ,  $194.18 \pm 69.19$ ,  $p = 0.001$ ).

**Conclusions:** As a result of this study, the idea that the lactate dehydrogenase levels of the patients at the time of first admission may be useful in predicting COVID-19 pneumonia in healthcare institutions without computed tomography and in patient groups where computed tomography scan is not recommended, and in healthcare institutions with computed tomography, lactate dehydrogenase value is high in COVID-19 patients, computed tomography screening made us think that it can give an idea about the decision.

**Keywords:** COVID-19, Pneumonia, Lactate dehydrogenase.

## Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Zeliha DEMİR GİDEN**  
Viranşehir Devlet Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği,  
Viranşehir, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: z.dmr@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.08.2021

Kabul tarihi / Accepted: 17.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.984885

## Giriş

COVID-19 salgını, Kasım 2019'dan beri dünya çapında sağlık sorunlarına neden oluyor. Bugüne kadar 200'den fazla ülke COVID-19 hastalığından etkilendi ve altı milyondan fazla doğrulanmış vaka 370.000'den fazla ölüme yol açtı. SARS-CoV-2 koronavirüs hastalığının (COVID-19) spektrumu, minimal semptomatik (ateş, öksürük, miyalji, balgam, baş ağrısı, hemoptizi, diyare, dispne) ile şiddetli pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) arasında değişir (1). COVID-19'un morbidite ve mortalitesi büyük ölçüde akut viral pnömoniyeye bağlı ARDS'den kaynaklanmaktadır. Hastaların bir kısmında genellikle hastalığın ikinci haftasında nefes darlığı ve hipoksemi gözlemlenir. Şiddetli hastaların %10-20'sinde, hastalığın 8-14 gün aralığında, arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO<sub>2</sub>) / solunan havadaki oksijen fraksiyonu (FiO<sub>2</sub>) <300 mmHg'dan olarak tanımlanan ARDS tablosu gelişip kardiyojenik olmayan akciğer ödemi nedeniyle mekanik ventilasyon gerekliliği doğabilir (2). Laktat Dehidrogenaz (LDH), dokularda yaygın olarak eksprese edilen sitoplazmik bir enzimdir. Enzim, oksijen yetersiz olduğunda glikolizin son ürünü olan piruvatı laktata dönüştürür (3). LDH, iki ayrı kapalı alt birimden oluşur ve beş izozim ile sonuçlanır. Her izozim spesifik bir organda ifade edilir: kardiyomyositlerde LDH 1, akciğer dokusunda LDH 3 ve hepatositlerde LDH 5 (4).

Doku hasarı, nekroz, hipoksi, hemoliz veya maligniteler gibi farklı durumlarda artmış LDH gözlenmiştir (5,6). LDH, akut veya kronik doku hasarının genel bir göstergesidir ve inflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilir (7). Akut ve şiddetli akciğer hasarı sırasında LDH'nin arttığı tanımlanmıştır ve diğer interstisyel akciğer enfeksiyonlarında yüksek LDH değerleri bulunmuştur (8).

Bu çalışmadaki amacımız COVID-19 pnömonisi olan ve olmayan hastalarda LDH değerlerinin nasıl etkilendiğini tespit edip elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda konuyla ilgili yeni görüşler ileri sürebilmektir.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ile ortaya konan tavsiyeler doğrultusunda yapılmıştır. Çalışma protokolü Etik Kurul tarafından onaylandı (Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; Tarih:23/11/2020 No:Hru20.20.26). Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza hastaneye başvuran 18 yaş üstü RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) testi pozitif olan 100 COVID-19 hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastanenin sisteminden geriye dönük olarak toplandı. Bu veriler, hastaların hastaneye ilk başvuru sırasındaki laboratuvar ve radyolojik bulgularını içermektedir. RT-PCR testi pozitif hastalar COVID-19 pnömonisi olan ve COVID-19 pnömonisi olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun LDH ve bazı laboratuvar bulguları değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM SPSS 25.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. LDH seviyeleri normallik testi için Kolmogorov – Smirnov testi kullanıldı.

Gruplar normal dağılım göstermediği için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

COVID-19 olan 100 hastanın 46'sı erkek 54'ü kadın hastaydı. Bu 100 hastanın 39'unda COVID-19 pnömonisi yok (toraks bilgisayarlı tomografi (BT) negatif) iken, 61'inde COVID-19 pnömonisi mevcuttu toraks bilgisayarlı tomografi (BT) pozitif). Pnömonisi olmayan hastaların 19'u erkek 20'si kadın ve yaş ortalamaları 38.90±14.09 idi. Pnömonisi olan hastaların ise 28'i erkek 33'ü kadın olup yaş ortalamaları 41.70±15.76 idi (Tablo 1).

**Tablo 1.** BT negatif ve BT pozitif COVID-19 hastalarının yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.

Gruplar	Cinsiyet (Erkek/Kadın)	Yaş (yıl)
BT Negatif	19/20	38.90±14.09
BT Pozitif	28/33	41.70±15.76

Hastaların LDH değerleri incelendiğinde pnömonisi olmayan hastaların LDH değeri ortalamasını 194.18±69.19; pnömonisi olan hastaların LDH değerlerini ise 198.91±141.34 olarak bulduk. Pnömonisi olan hastalarda LDH değerlerini pnömonisi olmayan hastalara göre daha yüksek bulmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptadık (p=0,001). Hasta grubunda ölçülen LDH seviyeleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** BT negatif ve BT pozitif COVID-19 hastalarının LDH değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	LDH (U/L)	P değeri
BT Negatif	194.18±69.19	0.001
BT Pozitif	198.91±141.34	

Bu çalışmada hastaların kreatinin, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), WBC (white blood cell, akyuvarlar) ve CRP (C-reaktif protein) değerleri de incelenmiştir. Her iki hasta grubunda da bu değerlerin ortalamalarına bakılmıştır. Her iki grupta da kreatinin, AST, ALT ve WBC değerlerinin ortalamalarının birbirine benzer olduğu görülüp bu değerlerin normal aralıkta olduğu saptanmıştır. CRP değerinde ise her iki grubun ortalaması normal aralıktan yüksek bulunmuş olup pnömonisi olan hastalardaki CRP değerleri pnömonisi olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

**Tablo 3.** BT negatif ve BT pozitif COVID-19 hastalarının laboratuvar bulguları.

	BT Pozitif	BT Negatif
CRP (mg/L)	37.76±64	9.05±22
AST (U/L)	32.74±18.23	28.97±19.38
ALT (U/L)	29.26± 18.25	35.28±31.58
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	6.78 ±2.82	6.38± 2.46
Kreatinin (mg/dL)	1.09±1.05	0.88±0.27

## Tartışma

COVID-19 enfeksiyonunun en yaygın semptomları kuru öksürük ve ateş olup bu semptomlar ARDS ve uç organ yetmezliğine ilerleyerek interstisyel pnömoniye dönüşebilir (1). Acil Servisler çok sayıda kritik hasta ile karşı karşıyadır ve klinik senaryonun her zaman akciğer hasarının ciddiyetine karşılık gelmediği de yaygın bir durumdur. Periferik oksijen saturasyonu düşük ve şiddetli akciğer hasarı olan hastalar bile bazen dispne şikâyet etmeyebilirler (9,10).

LDH, laktatın piruvata dönüştürülmesiyle enerji üretiminde rol oynayan bir enzimdir ve kalp, karaciğer, akciğerler, kaslar, böbrekler ve kan hücrelerinde en yüksek seviyelerde olup hemen hemen tüm vücut hücrelerinde bulunur. LDH, akut veya kronik doku hasarının genel göstergesidir ve inflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilir (7).

Serum LDH'nin virüstenki faydası ilk kez 1988'de Zaman ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Serum LDH seviyesinin, insan immün yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda P.jirovecii pnömonisinin bir belirteci olarak yararlı olduğu bulunmuştur (11). Ede ve diğerleri ise viral üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında nazofaringeal sekresyonlardaki LDH seviyeleri ile ölçülen nazofaringeal hücre hasarının ciddiyetinin akut otitis media komplikasyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (12). Şimdiye kadar LDH'nin enerji üretiminde rol oynayan ve vücuttaki hemen hemen tüm hücrelerde bulunan bir enzim olduğunu biliyorduk. Kandaki LDH konsantrasyonunu ölçen testler, karaciğer hastalığı ve interstisyel akciğer hastalığı dahil olmak üzere çok çeşitli bozukluklarla ilişkili doku hasarını izlemek için yaygın olarak kullanılır. LDH artışı doku/hücre tahribatını yansıtır ve doku/hücre hasarının ortak bir işareti olarak kabul edilir ve SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömoni gibi viral enfeksiyon veya akciğer hasarını düşündürür. Serum LDH'nin idiyo-patik pulmoner fibrozun aktivitesi ve ciddiyeti için önemli bir biyobelirteç olarak tanımlandığını da biliyoruz (13).

Tao Chen ve ark.'nın yaptığı retrospektif çalışmaya alınan hastaların 113'ünde mortalite gelişmiş olup diğer hastalar iyileşmiştir. Mortal seyreden hasta grubunda LDH anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada ise hastalar hafif seyreden (görüntüleme bulgusu ve pnömonisi olmayan) ve ciddi seyreden olarak iki gruba ayrılmış ve LDH seviyesi ciddi seyreden grupta anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (15). Chaomin Wu ve ark.'nın COVID-19 tanısı almış 201 hastada yaptığı çalışmada ARDS gelişen grupta gelişmeyen gruba göre LDH anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda ARDS gelişmiş grupta mortal seyreden hastalarda da LDH değeri daha yüksek olarak tespit edilmiştir (16). Başka bir çalışmada akciğer grafisi ve/veya toraks BT'si normal hastalar ile anormal olan hastalar karşılaştırılmış ve LDH değeri anormal olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (17).

Biz ise yaptığımız çalışmada RT-PCR pozitif hastaları toraks BT'de pnömonisi olan ve olmayan olarak iki gruba ayırıp LDH değerlerini inceledik. Toraks BT'de pnömonisi olan hastalarda LDH değerlerini, pnömonisi olmayan hastalara göre

daha yüksek tespit edip istatistiksel olarak da anlamlı bulduk.

Yüksek akut solunum yetmezliği riski taşıyan COVID-19 hastalarının erken tespiti ve yeterli tedavisi, ARDS ve uç organ hasarından kaçınmak için çok önemlidir. Pan ve ark. Tarafından bildirildiği gibi, toraks BT COVID-19 pnömonisinde akciğer tutulumunun tanı ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde çok önemli bir role sahiptir (18). Günümüzde BT, pulmoner hasarı tahmin etmek için kullanılmaktadır (19) ve BT bulguları, olumsuz sonuçları tahmin etmek için yararlı olabilir (20). Fakat ne yazık ki BT tüm Acil Servislerde mevcut değildir. Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinde de yer aldığı gibi 20 yaş altı genç kadınlara, çocuklara ve gebelere BT ön planda önerilmemektedir (21). Bu yüzden COVID-19 hastalarında akciğer tutulumunu öngörebilecek parametrelere ihtiyaç vardır. Yaptığımız bu çalışma hastaların ilk başvuru anındaki LDH değerlerinin COVID-19 hastalığında akciğer tutulumunu öngörebileceğini düşündürmüştür.

COVID-19'un mortalitesi büyük ölçüde akut viral pnömoniye bağlı ARDS'den kaynaklanmaktadır. Bu yüzden COVID-19 hastalarında akciğer tutulumunun varlığının gösterilmesi erken tedavi açısından çok önemlidir. Yaptığımız çalışmada LDH değerini COVID-19 pnömonisi olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulduk. Bu yüzden hastaların ilk başvuru anındaki LDH değerlerinin BT'nin olmadığı sağlık kuruluşlarında ve BT çekiminin önerilmediği hasta gruplarında COVID-19 pnömonisini öngörmede kullanılması faydalı olabilir. Bununla birlikte BT'si olan sağlık kuruluşlarında ise COVID-19 hastalarında LDH değerinin yüksek çıkması, BT taraması kararını vermede fikir verebileceğini düşündürmüştür. Yalnız bu fikri destekleyecek daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik onam:** Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; Tarih:23/11/2020 No:Hru20.20.26.

**Yazar Katkıları:**

**Konsept:** Z.D.G., R.G

**Literatür Tarama:** Z.D.G., R.G

**Tasarım:** Z.D.G., E.D.

**Veri toplama:** Z.D.G., E.D.

**Analiz ve yorum:** Z.D.G., R.G

**Makale yazımı:** Z.D.G., E.D.

**Eleştirel incelenmesi:** Z.D.G., R.G

**Çıkar Çatışması:** Yok

**Finansal Destek:** Yok



## Kaynaklar

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID19): a clinical update. Frontiers of medicine. 2020;1-10.
- Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for

- Therapeutic Radiology and Oncology. 2009;92(3):329–33.
4. Glick JH Jr. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme and total lactate dehydrogenase values in health and disease, and clinical evaluation of these tests by means of discriminant analysis. *American journal of clinical pathology*. 1969;52(3):320–8.
  5. Karlsson M, Wiberg-Itzel E, Chakkarapani E, Blennow M, Winblad B, Thoresen M. Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants: a preliminary study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway; 1992)* 2010;99(8):1139–44.
  6. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor Jt, Morris CR. et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2006;107(6):2279–85.
  7. Sepulveda J. Challenges in Routine Clinical Chemistry Analysis: Proteins and Enzymes. Editor(s): A. Dasgupta, J. L. Sepulveda, Chapter 9, *Accurate Results in the Clinical Laboratory*, Elsevier, 2013;131-148.
  8. McFadden RG, Oliphant LD. Serum lactate dehydrogenase in interstitial lung disease (letter) *Chest* 1991; 100 (4): 1182. doi: 10.1378 / Chest.100.4.1182-b.
  9. Poggiali E, Ramos PM, Bastoni D, Vercelli A, Magnacavallo A. Abdominal pain: a real challenge in novel COVID-19 infection, *Eur. J. Case Rep. Int. Med.* 7(4) (2020) 001632. Published 2020 Mar 26. doi:10.12890/2020\_001632.
  10. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology*. 2020;295(3):E6. doi: 10.1148/radiol.2020200847.
  11. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;137:796–800.
  12. Ede LC, O'Brien J, Chonmaitree T, Han Y, Patel AJ. Lactate dehydrogenase as a marker of nasopharyngeal inflammatory injury during viral upper respiratory infection: implications for acute otitis media. *Pediatr Res*. 2013;73:349–54.
  13. Kishaba T, Tamaki H, Shimaoka Y, Fukuyama H, Yamashiro S. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2014;192:141–149. doi: 10.1007/s00408-013-9530-0.
  14. Chen T, Wu DI, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease. 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
  15. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92:797-806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>.
  16. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;e200994. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
  17. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* 2020;94:8187.<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.040>.
  18. Pan F, Ye T, Sun P. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Radiology*. 2020;295(3):715–721. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
  19. Chung M, Bernheim A, Mei X. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) *Radiology*. 2020;295(1):202–207. doi: 10.1148/radiol.2020200230.
  20. Colombi D, Bodini FC, Petrini M, Maffi G, Morelli N, Gianluce M, et al. Well-aerated Lung on Admitting Chest CT to Predict Adverse Outcome in COVID-19 Pneumonia. *Radiology*, 2020;201433. doi:10.1148/radiol.2020201433.
  21. T.C. Sağlık Bakanlığı, Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması Ankara; 2020 [updated 14 Nisan 2020; cited 2020]. Available from: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf).

# Şanlıurfa Yöresi İntoksikasyon Olguları ve Karaciğer Toksisitesinin Değerlendirilmesi

## Intoxication Cases and Evaluation of Liver Toxicity of Sanliurfa Region

Süleyman SARI<sup>1</sup> , Ahmet UYANIKOĞLU<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmada intoksikasyon nedeni ile acil servise başvuran olguların demografik, etyolojik, prognostik özellikleri ve intoksikasyon olgularının ne kadarında karaciğerin etkilendiğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Ocak 2018 – Eylül 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, anamnez özellikleri ve kan tahlilleri incelendi.

**Bulgular:** 211 vakanın 137'si (%64.9) kadın, yaş ortalaması 30.3± 13.12, yaş dağılımı 18-72 yaş aralığında idi. Olguların 108'i (%51.2) ilaç, 39'u (%18.5) akrep ısırması, 23'ü (%10.9) gıda, 14'ü (%6.6) böcek-fare, 12'si (%5.7) yılan ısırması, 9'u (%4.3) koroziv madde 4 olguda esrar-ekstazi ve 1'er olguda da alkol ve karbon monoksit intoksikasyonu tespit edildi. Olguların 11'inde transaminazlarda (ALT, AST), 16'sında kolestaz enzimlerinde (ALP, GGT) veya bilirubin değerlerinde yükseklik saptandı. Zehir Danışma Merkezinin önerisi ve klinik durumları değerlendirilerek 136 (%64.5) olgu yoğun bakım ünitesinde (YBÜ), 44 (%20.8) olgu da serviste takip edildi. İlaç intoksikasyonu nedeniyle takip edilen olgulardan 1'i YBÜ'nde takip esnasında, organ yetmezliği nedeniyle ex oldu, bu hastanın karaciğer enzimleri yüksekti.

**Sonuç:** Hastanemiz acil servisine intoksikasyon nedeni başvurularda en sık neden ilaç, onu takiben akrep- yılan ısırması ve gıda zehirlenmesidir. İntoksikasyon daha çok genç yaşlarda ve kadın hastalarda görülmektedir. Hastaların yaklaşık yüzde on kadarında karaciğer etkilenmektedir, karaciğer enzim yükselmesi kötü prognoz göstergesi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** İntoksikasyon, İlaç, Karaciğer

### Abstract

**Background:** In this study, it was aimed to investigate the demographic, etiological and prognostic characteristics of the cases who applied to the emergency department due to intoxication and how much of the intoxication cases the liver was affected.

**Materials and Methods:** The files of the patients who applied to the emergency service of Harran University Medical Faculty Hospital between January 2018 and September 2019 were retrospectively scanned. Age, gender, anamnesis features and blood tests were examined.

**Results:** 137 of the 211 cases (64.9%) were female, the mean age was 30.3 ± 13.12, the age range was between 18-72. Of the cases, 108 (51.2%) were drug, 39 (18.5%) were scorpion bites, 23 (10.9%) were food, 14 (6.6%) were insect-mice, 12 (5.7%) were snake bites, 9 (4.3%) were corrosive substances, cannabis-ecstasy in 4 cases and alcohol and carbon monoxide intoxication in 1 case each. Transaminases (ALT, AST) were found to be elevated in 11 patients, cholestasis enzymes (ALP, GGT) or bilirubin in 16 patients. By evaluating the recommendation and clinical conditions of the Poison Counseling Center, 136 (64.5%) cases were followed in the intensive care unit (ICU) and 44 (20.8%) cases were followed in the service. One of the cases followed up due to drug intoxication died due to organ failure during follow-up in the ICU, and liver enzymes of this patient were high.

**Conclusions:** The most common cause of intoxication applications to the emergency department of our hospital is medication, followed by scorpion-snake bites and food poisoning. Intoxication is mostly seen in younger ages and in female patients. The liver is affected in about ten percent of patients, elevated liver enzymes may indicate a poor prognosis.

**Keywords:** Intoxication, Drug, Liver

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Süleyman SARI**

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Şanlıurfa/TÜRKİYE

E-mail: drsari12@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 02.05.2021

Kabul tarihi / Accepted: 18.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.931668



## Giriş

Akut intoksikasyon vakalarının acil servislere başvurularda önemli bir yer tuttuğu, ciddi mortalite ve morbidite ile ilişkili bir halk sağlık sorunu olduğu gösterilmiştir (1). İntoksikasyon vakalarının epidemiyolojisinin ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye farklılık gösterdiği bilinmektedir. Ülkemizde acil servis başvurularının %0,7– %5'ini intoksikasyon vakalarının oluşturduğu çalışmalarla ortaya koyulmuştur (2). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda 2011 yılı zehirlenme oranı 479/100 000 iken (% 0,48), zehirlenmeye bağlı ölüm oranı ise 2010 yılında 17/100 000 (% 0,02) olarak bildirilmiştir (3).

Türkiye'de karşılaşılan akut zehirlenme etkenlerinden en sık görülenleri, ilaçlar (antiepileptik, antidepresan, antihipertansif, analjezik, antihistaminik vb.), tarım ilaçları, evde kullanılan çeşitli kimyasallar, zehirli gazlar, bitki ve besinlerin içindeki zehirli maddeler (mantarlar), yılan, akrep ve örümcek gibi çeşitli zehirli hayvanların ısırma ve sokmalarıdır(4). Birçok ülkede zehirlenmede, ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır. Sebep olarak dilaçların genellikle evde bulunması, daha ulaşılabilir olması gösterilmektedir. Pestisitlerle zehirlenmeler ise tarım yapılan ülkelerde yaygın olarak akut zehirlenmelere neden olmaktadır (5).

İlaça bağlı akut intoksikasyonla sık olarak karşılaşılsa da ilaca bağlı karaciğer hasarının genellikle dozla ilişkili olmadığı ve bu hasarın günler ile haftalar arasında değişken bir gecikme sergileyebileceği bilinmektedir. Bunun yanı sıra ilaca bağlı karaciğer hasarı, yaşamı tehdit eden karaciğer yetmezliğine, karaciğer nakli ihtiyacına ve ölüme neden olabilmektedir (6).

Bu çalışmada intoksikasyon nedeni ile acil servise başvuran olguların demografik, etyolojik ve prognostik özellikleri ve olguların ne kadarında karaciğerin etkilendiği araştırılmıştır.

## Materyal ve Metod

Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alındı (15/03/2021 tarih ve HRU/21.06.09 sayılı karar). Ocak 2018 – Eylül 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, anamnez özellikleri ve kan tahlilleri incelendi.

Hasta verilerine, hastane bilgi yönetim sistemi (fonet) üzerinde işlenen zehirlenme ile ilgili tanı kodları ve adli olgu defteri taranarak ulaşılmıştır. Hasta dosyasına ulaşılamayan ya da dosyalarında eksik bilgi bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İlaç intoksikasyonu ile başvuran hastaların ilk müdahalesi acil serviste yapılmıştır. Tüm vakalar zehir danışma merkezine danışılıp, önerilen spesifik antidot tedavisi verilmiştir. İlk müdahaleden sonra yoğun bakım ünitesi (YBÜ) endikasyonu olan hastalar YBÜ'nde, diğerleri uygun servislere takip edilmiştir.

## Bulgular

Hastanemiz İç Hastalıkları Acil Ünitesine çalışma yürütüldüğü süre boyunca 114.491 hasta başvuru yapmış, bu hastaların 211'inin başvuru sebebi intoksikasyon olduğu görülmüştür. İntoksikasyon vakalarının 137'si (%64.9) kadın, 74'ü erkek (%34.1); yaş ortalaması 30.3 ± 13.12, yaş dağılımı ise 18-72 aralığındadır.

Hastaların 108'i (%51.2) ilaç, 39'u (%18.5) akrep sokması, 23'ü (%10.9) gıda, 14'ü (%6.6) böcek-fare, 12'si (%5.7) yılan ısırması, 9'u (%4.3) koroziv madde, 4 olguda esrar-ekstazi ve 1'er olguda da alkol ve karbon monoksit (CO) intoksikasyonu tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** İntoksikasyon olgularının dağılımı

Zehirlenme	Sayı	%
İlaç intoksikasyonu	108	51.2
Akrep sokması	39	18.5
Gıda zehirlenmesi	23	10.2
Böcek-fare ilacı zehirlenmesi	14	6.6
Yılan ısırması	12	5.7
Koroziv madde	9	4.3
Esrar-ekstazi	4	1.9
Alkol	1	0.47
CO zehirlenmesi	1	0.47

ilaçlara bağlı intoksikasyon olgularının 33'ü (% 30.5) antidepresan, 18'i (% 16.6) parasetamol-antigribal, 9'u (% 8.3) antipsikotik-benzodiazepin, 9'u (% 8.3) antibiyotik, 14'ü (% 13) nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), 6'sı (% 5.5) kardiyovasküler ilaçlar, 4'ü (% 3.7) antidiyabetik ilaçlar, 5'i (% 4.6) vitamin, 4'ü (% 3.7) diğer ilaçlar, 5 olgunun (% 4.6) ise aldığı ilacın adını bilmediği tespit edilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** İlaç intoksikasyonlarının Dağılımı

İlaç	Sayı	Yüzde (%)
Antidepresan	33	% 30.5
Parasetamol-Antigribal	18	% 16.6
Antipsikotik-Benzodiazepin	9	% 8.3
Antibiyotik	9	% 8.3
Nonsteroid Antiinflamatuvar (NSAİİ)	14	% 13
İlaç	Sayı	Yüzde (%)
Kardiyovasküler	6	% 5.5
Antidiyabetik	4	% 3.7
Vitamin	5	% 4.6
Diğer ilaçlar	4	% 3.7
Bilinmeyen	5	% 4.6

Hastaların 11'inde transaminaz enzimlerinde (ALT, AST), 16'sında kolestaz enzimlerinin (ALP, GGT) veya bilirubin değerlerinde yükseklik saptandı (Tablo 3).

Zehir Danışma Merkezinin önerisi ve klinik durumları değerlendirilerek hastaların 136'sı (%64.5) YBÜ'nde, 44'ü (%20.8) serviste takip edildi, 31 hasta (%14.7) ise acil servisinde tedavisi tamamlanarak taburcu edilmiştir. Yoğun bakımda takip edilen hastalardan biri çoklu organ yetmezliği sebebiyle ex oldu, bu hastanın karaciğer enzimleri yüksekti (Tablo 4).

**Tablo 3.** Karaciğer Fonksiyon Değerleri

Adı	Sayı	Saptama Yönü
Transaminaz (ALT, AST)	11	Yüksek
Kolestaz (ALP, GGT) ve Bilirubin	16	Yüksek

**Tablo 4.** Hastaların Prognozları

Prognoz	Sayı	Yüzde (%)
YBÜ	136	%64.5
Servis	44	%20.8
YBÜ'de ex olan hasta	1	%0.47

## Tartışma

Acil poliklinik müracaatlarında ve yoğun bakım servisinde yatışta intoksikasyon olguları, tüm dünyada önemli bir yer tutmaktadır. İntoksikasyonların ciddi yaklaşım gerektirdiği ve tedaviye iyi yanıt veren bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir. İntoksikasyon nedenleri ülkelere ve bölgelere göre farklılıklar göstermektedir (1, 2). Bu çalışmada Urfa yöresi intoksikasyon olgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İntoksikasyon olgularının sıklığında son yıllarda ciddi bir artış görülmektedir. 2019 yılı Ulusal Zehir Danışma Merkezine (UZEM) başvuran vakaların sayısı 217.936'dır. Hastalar genellikle genç yaşta (yaş aralığı 20-29), çoğunlukla kadındır (%59.21), (7). Kadiroğlu A.K. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (8) intoksikasyon nedeniyle hastaneye başvuranların % 81,4' ünün kadın, yaş ortalamasının 30.23+15.44, Deniz T. ve arkadaşlarının (2) çalışmasında % 53' ünün kadın, yaş ortalamasının 19.2+17.3 olduğu, Uyanıkoğlu A. ve arkadaşlarının (9) çalışmasında ise kadın oranının %71, yaş ortalamasının ise 27,65+11,12 olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde, intoksikasyon olgularının % 64,9'unun kadın, yaş ortalamasının ise 30,3+13,12 olduğu saptanmıştır. Genç ve kadın olmak intoksikasyon açısından risk faktörü olarak görünmektedir.

İntoksikasyon olgularının en sık nedeninin ilaçlar olduğu akrep, böcek ısırması gibi nedenler daha geri planda kaldığı gösterilmiştir, (2,3, 8-10). Bizim serimizde de literatüre benzer şekilde, intoksikasyon nedenlerine göre 108 olgu (% 51,2) ile ilaçlar ilk sırada yer almıştır. İlginç olarak 39 (%18.5) akrep sokması ikinci en sık neden olmuştur. Hastaların 23' ü (%10.9) gıda, 14' ü (%6.6) böcek-fare, 12'si (%5.7) yılan ısırması, 9'u (%4.3) koroziv madde, 4 olguda esrar-ekstazi ve 1'er olguda da alkol ve CO intoksikasyonu şeklinde tespit edilmiştir.

İlaçlara bağlı gelişen intoksikasyonların ilaç dağılımına bakıldığında çalışmalarda antidepresan ilaçlarının ilk sırada yer aldığı gösterilmiştir (9,12). Bazı çalışmalarda ise ilk sırada analjezikler yer almıştır (2, 3). Bizim çalışmamızda da en sık intoksikasyon etkeni, % 30,5 oranıyla antidepresanlardır.

Çalışmalarda, hastaların %5.1-64' ünü takip ve tedavilerinin YBÜ arasında yapılırken, Çetin N.G. ve arkadaşlarının çalışmasında YBÜ yatış oranı %87 olarak yüksek bir oranda ol-

duğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise Zehir Danışma Merkezi'nin önerisi ve klinik durumları değerlendirilerek hastaların 136'sı (%64,4) YBÜ'nde takip edilmiştir. YBÜ'sinde takip edilen hastalardan karaciğer enzimleri yüksek olan biri çoklu organ yetmezliği nedeniyle vefat etmiştir.

İntoksikasyon olgularının tıbbi tedaviye iyi yanıt vermesine rağmen geç kalındığı zaman ölüm oranı yükselmektedir. Barı ve arkadaşlarının Bangladeş'te yaptığı çalışmada 4435 zehirlenme tanısı ile başvuran hastanın 224'ünün (%5.1) öldüğü bildirilmiştir (11). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise Avşaroğlu L. ve arkadaşlarının çalışmada ölüm oranını % 1.6 olarak bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda ise 1 olgu (%0.47) takipleri sırasında kaybedilmiştir.

## Sonuç

Şanlıurfa yöresinde intoksikasyon daha çok genç yaşlarda ve kadınlarda görülmektedir. İlaçlar hastaların yarısında en sık intoksikasyon nedenidir, ilaç sınıfında ise antidepresanlar ilk sıradadır. İlginç olarak akrep sokması olguların yüzde yirmisi ile en sık ikinci intoksikasyon nedeni olmuştur. Hastaların yaklaşık %10'unda karaciğer etkilenmiştir. Hastaların yarısından fazlası YBÜ'nde takip edilmiştir. İntoksikasyon olgularının doğru müdahale ve takiple prognozu genel olarak iyi olmasına rağmen mortalite ile sonlanabileceği, bu seride mortalitenin yaklaşık %0.5 olduğu saptanmıştır.

**Etik onam:** Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alındı (15/03/2021 tarih ve HRU/21.06.09 sayılı karar).

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** S.S, A.U.  
**Literatür Tarama:** S.S, A.U.  
**Tasarım:** A.U.  
**Veri toplama:** S.S.  
**Analiz ve yorum:** S.S, A.U.  
**Makale yazımı:** S.S, A.U.  
**Eleştirel incelenmesi:** A.U.

### Çıkar Çatışması:

Yok

### Finansal Destek:

Yok

## Kaynaklar

- Demirel G, Karapıçak A, Karapıçak Z. Acil Servise Başvuran Zehirlenme Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi, Eskişehir Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi 2020, 9(2), Syf. 265 – 272.
- Deniz T, Kandıç H, Saygun M, Büyükoçak Ü, Ülger H, Karakuş A. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Analizi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 2009; 11(2): 15-20.
- Koçlu R, Dundar ZD, Koçlu O, Akıncı E, Akilli NB, Gonen MO, Cander B. The Experiences in A Toxicology Unit: A Review Of 623 Cases. J Clin Med Res, 2014; 6(1): 59-65.
- Tunçok Y, Kalyoncu Nİ. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı Ve Tedavi Rehberleri, Ankara. 2007; Sy.1.
- Sawalha AF, Sweileh WM, Tufaha MT, Al-Jabi DY. Analysis Of

- The Pattern Of Acute Poisoning In Patients Admitted To A Governmental Hospital In Palestine. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2010; 107: 914–918.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair;; Panel members; EASL Governing Board representative.: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222-1261.
  7. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2019 Yılı Ayrıntılı Faaliyet Raporu, <https://hsgm.saglik.gov.tr/>
  8. Kadiroğlu AK, Yılmaz Z, Yıldırım Y, Ebik B, Yıldırım S, Oto F. ve ark. Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki Bir Üniversite Hastanesinde Akut İlaç Zehirlenmesi Olan Hastaların Özellikleri Ve Klinik Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi*. 2013; 15(2): 38-40.
  9. Uyanıkoğlu A, Zeybek E, Cordan İ, Avcı S, Tükek T. İntoksikasyon vakalarının değerlendirilmesi [Evaluation Of Intoxication Cases ]. *Nobel Med* 2007; 3(2): 18-22, Turkish
  10. Çetin NG, Beydilli H, Tomruk Ö. Acil Servise Başvuran İntoksikasyon Olgularının Geriye Dönük Analizi. *S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004; 11(4): 7-9.
  11. Barı MS, Chakraborty SR, Alam MHJ, Qayyum JA, Hassan N, Chowdhury FR. Four-Year Study On Acute Poisoning Cases Admitted To A Tertiary Hospital In Bangladesh: Emerging Trend Of Poisoning in Commuters. *Asia Pacific Journal Of Medical Toxicology*. 2014; 3: 152-6.
  12. Avşaroğulları L, Şenol V, Akdur O, Akın A, Durukan P, Özkan S. Orta Türkiye'deki Bir Üniversite Hastanesinin Acil Servisinde Akut Yetişkin Zehirlenmelerinin Özellikleri: Üç Yıllık Bir Analiz. *J Pak Med Doç*. 2012; 62 (2): 129-133.

# Nonproliferatif Diyabetik Retinopati ve Proliferatif Diyabetik Retinopati'de Optik Sinirin Shear-Wave Elastografi ile Değerlendirilmesi ve Santral Retinal Arter Rezistif İndeks Değerleri ile Karşılaştırılması

## Evaluation of Optic Nerve With Shear-Wave Elastography and Comparing With Central Retinal Artery Resistive Index Values in Nonproliferative Diabetic Retinopathy And Proliferative Diabetic Retinopathy

Canan ÇELEBİ<sup>1</sup> , Atakan KIRTEKE<sup>1</sup> , Abdurrahim DUSAK<sup>1</sup> ,  
Dilek ŞEN DOKUMACI<sup>1</sup> , Şule ALLAHVERDİ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Nonproliferatif diyabetik retinopatide ve Proliferatif diyabetik retinopatide optik sinir elastisitesini ve santral retinal arter rezistif indeks değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Nonproliferatif diyabetik retinopatili ve Proliferatif diyabetik retinopatili 31 olgunun optik sinir sertlik derecesi Shear-Wave Elastografi tekniğiyle değerlendirildi. Eş zamanlı olarak Renkli Doppler Ultrasonografi yöntemiyle santral retinal arterin rezistif indeks değerleri ölçülerek, kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Retinopatisi olan hastalar, retinopatisi olmayan diyabetik hastalar ve sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında optik sinir Shear-Wave Elastografi değerleri anlamlı olarak yüksek izlendi ( $p < 0.05$ ). Santral retinal arter rezistif indeks değerleri retinopatisi olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek izlendi ( $p < 0.05$ ). Retinopatisi olmayanlar için RI değerleri  $0,57 \pm 0,88$  ve Retinopatisi olanlarda ise  $0,67 \pm 0,53$  olarak ölçüldü.

**Sonuç:** Diyabetik retinopatinin etyopatogenezi hala tartışmalıdır. Nonproliferatif diyabetik retinopatide ve Proliferatif diyabetik retinopatide Shear-Wave Elastografi ile optik sinirin sertlik derecesinde ve Renkli Doppler Ultrasonografi incelemede oküler kan akım parametrelerinde anlamlı değişiklikler olabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik Retinopati, Shear-Wave Elastografi, Optik sinir, Renkli Doppler Ultrasonografi, Santral retinal arter

### Abstract

**Background:** We aimed to compare optic nerve elasticity and central retinal artery resistive index values in Nonproliferative diabetic retinopathy and Proliferative diabetic retinopathy.

**Materials and Methods:** The degree of optic nerve hardness of 31 patients with nonproliferative diabetic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy was evaluated using the Shear-Wave Elastography technique. Simultaneously, the resistive index values of the central retinal artery were measured using Color Doppler Ultrasonography and compared with the control group.

**Results:** Optic nerve Shear-Wave Elastography values were significantly higher in patients with retinopathy compared to healthy volunteers and diabetic patients without retinopathy ( $p < 0.05$ ). Central retinal artery resistive index values were significantly higher in patients with retinopathy than those without retinopathy ( $p < 0.05$ ). RI values were measured as  $0.57 \pm 0.88$  for those without retinopathy and as  $0.67 \pm 0.53$  for those with retinopathy.

**Conclusions:** The etiopathogenesis diabetic retinopathy is still controversial. Significant changes in the degree of stiffness of the optic nerve and ocular blood flow parameters in Color Doppler Ultrasonography examination can be observed in Nonproliferative diabetic retinopathy and Proliferative diabetic retinopathy with Shear Wave Elastography.

**Keywords:** Diabetic Retinopathy, Shear-Wave Elastography, Optic nerve, Color Doppler Ultrasonography, Central retinal artery

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Canan ÇELEBİ

Viranşehir Devlet Hastanesi  
Yenişehir Mahallesi, Ceylanpınar Cd.  
No:3, 63700 Viranşehir/Şanlıurfa

E-mail: canancelik151@gmail.com.tr

Geliş tarihi / Received: 03.03.2021

Kabul tarihi / Accepted: 11.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.889285

## Giriş

Diyabetes Mellitus(DM) dünyada prevalansı gittikçe artmakta olan sistemik bir hastalıktır. Diyabetik retinopati diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir ve retinal vasküler yapıların tutulduğu özel bir anjiopatidir(1). Nonproliferatif diyabetik retinopati(NPDR) ve Proliferatif diyabetik retinopati(PDR) olmak üzere 2 evresi mevcuttur. Retinanın 6 tabakasını santral retinal arter besler(2).

Ultrason Elastografi doku elastisitesini ölçmek için geliştirilmiş yeni bir ultrason tekniğidir. Strain Elastografi(SE) ve Shear-Wave Elastografi(SWE) tipleri vardır. SWE ile objektif veriler elde etmek mümkündür ve daha güvenilirdir(3). Noninvasif ve tekrarlanabilir olması tekniği daha değerli kılmaktadır.

Doppler; kan akım yönünü ve hızını belirleyen, vasküler yapılar ile ilgili bilgi veren bir ultrasonografi tekniğidir. Rezistif indeks(Rİ) periferik vasküler direnci gösteren bir değerdir. Renkli Doppler incelemede piksistolik hızdan enddiastolik hızın çıkarılması ve piksistolik hıza bölünmesi ile elde edilir. Birimi yoktur ve doppler parametrelerinden etkilenmez(4). Biz bu çalışmamızda Diyabetik retinopatide optik sinir elastisitesini SWE ile değerlendirip santral retinal arter (SRA) Rİ değerleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

## Materyal ve Metod

Çalışmamız 2021 yılında Şubat- Mart ayları arasında Radyoloji Anabilim Dalı'nda, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı işbirliği ile gerçekleştirilen prospektif bir incelemedir. Çalışma için 15.02.2021 tarih 04 nolu oturum ve 36 nolu kararı ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Bu çalışmamızda 30 yaş üstü hastalar ve sağlıklı gönüllüler değerlendirildi. Hipertansiyon gibi başka sistemik hastalığı olanlar, oküler hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Retina Polikliniği'ne başvuran tip 2 DM tanılı hastaların retinopati değerlendirmesi açısından fundus muayenesi yapıldı. Diyabetik retinopati sınıflaması ve klinik bulguları açısından değerlendirme yapıldı.

Bu muayenede diyabetik retinopatinin mevcut olduğu olgular ve retinopatinin evresi belirlendi. Retinopati tanısı konan ve retinopatisi olmayan hastalardan bölümümüze yönlendirilenler çalışmaya alındı.

Bu çalışmaya Diyabetik retinopatisi olan 31 hastanın 62 gözü dahil edildi. Kontrol grubunda 23 hastanın 46 gözü değerlendirildi. Tüm hastalara alanında uzmanlaşmış bir radyolog tarafından yarı karanlık Ultrasonografi odasında hasta supin pozisyonunda göz kapakları kapalı iken gri skala Ultrasonografi(US) ve elastografik inceleme yapıldı. İncelemeler SWE yazılımı bulunan Siemens ACUSON S3000 cihazının L9 lineer probu ile yapıldı. Her iki göz ve optik sinir ayrı ayrı değerlendirildi. Optik sinirin glob komşuluğundaki kesimlerinden SWE tekniği kullanılarak ardışık 3 ayrı ölçüm yapıp ortalama alındı ve m/sn cinsinden değerler elde edildi. Daha sonra Renkli Doppler US inceleme ile santral retinal arter Rİ değerleri ölçüldü.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel veriler IBM SPSS V.20 istatistik programı ile elde edildi. Tek değişkenli analizlerde yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Çok değişkenli analizlerde tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamızda sağlıklı gönüllüler, retinopatisiz DM, NPDR ve PDR olmak üzere 4 grup oluşturduk. Ayrıca sağlıklı gönüllüler ve retinopatisiz DM gruplarını retinopatisi olmayanlar; NPDR ve PDR gruplarını retinopatisi olanlar olarak sınıflayıcı ayrı bir gruplama oluşturduk.

Sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması  $55,52 \pm 9,072$  (aralık 32-76 yaş), Retinopatisiz DM grubunda yaş ortalaması  $56,22 \pm 10,01$  (aralık 45-79 yaş) idi. NPDR grubunda yaş ortalaması  $56,98 \pm 11,18$  (aralık 32-81 yaş), PDR grubunda yaş ortalaması  $58,56 \pm 10,19$  (aralık 40-72 yaş) idi. Dört grup arasında yaş açısından benzerlik bulundu.

Çalışmamızda 26 erkek ve 28 kadın dahil edildi. 108 göz değerlendirildi. Gruplar cinsiyet açısından benzer bulundu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Sağlıklı Gönüllüler	Retinopatisiz DM	NPDR	PDR
Yaş	55,57±8,98	56±10,67	56,98±11,18	58,56±10,19
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	28	6	18	4
Erkek	18	3	26	5

Dört grupta optik sinir elastisitesi SWE ile değerlendirildi ve dört grup arasında anlamlı farklılık saptandı( $p < 0,05$ ). Ancak öngördüğümüz gibi doğrusal bir artış izlenmedi. Retinopatisi olan hastalar ile retinopatisi olmayanlar arasında yaptığımız değerlendirmede retinopatisi olan hastalarda SWE değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı(Tablo 2).

Santral retinal arter Rİ değerleri retinopatisi olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek izlendi( $p < 0,05$ ) (Tablo 2). Retinopatisi olmayanlarda Rİ değerleri  $0,57 \pm 0,88$  ve retinopatisi olanlar için ise  $0,67 \pm 0,53$  olarak ölçüldü. Santral retinal arter Rİ değerlerini 4 grupta (sağlıklı gönüllüler, retinopatisiz DM, NPDR ve PDR) karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 3).

**Tablo 2.** Retinopatisi olan ve olmayan gruplarda SW ve Rİ değerleri

	Retinopatisi olmayanlar (ortalama±SD)	Retinopatisi olanlar (ortalama±SD)
SW Değeri	1,61±0,48	2,01±0,45
Rİ	0,57±0,88	0,67±0,53

**Tablo 3.** 4 grupta SW ve Rİ değerleri

	Sağlıklı Gönüllüler (Ort.±SD)	Retinopatisiz DM	NPDR	PDR	p
Rİ	0,57±0,14	0,58±0,95	0,66±0,05	0,71±0,03	0.490
SW	1,61±0,46	1,57±0,58	2,04±0,65	1,88±0,71	0.001

## Tartışma

Diyabetik retinopati, Diyabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından biridir. Önlenabilir ve/veya tedavi edilebilir körlüğün en önemli nedenidir.

Literatürde diyabetik retinopatili hastalarda optik sinir elastografisini değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak başka patolojilerde optik sinir elastografisi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Dikici ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glokom hastaları ve kontrol grubu Shear-Wave Elastografi ile değerlendirildi. İki grup arasında elastografi değerleri anlamlı farklılık gösterdi(5).

Asal ve arkadaşları preeklampsis olan ve olmayan gebelerin optik sinir elastisitesini Shear-Wave Elastografi ile değerlendirdi ve sağlıklı gönüllüler ile kıyasladı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu(6).

Son yıllarda dokuların elastisitesi ile histolojik özellikleri arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çalışmalar dikkat çekmektedir(7). Diyabetik retinopatide nöroretinada hücresel değişiklikler meydana gelmektedir. Retinada ve devamı olan optik sinirde müller hücrelerinde aktivasyon(8) ile astrosit sayı ve aktivasyonunda azalma(9) çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca yeni gelişen damarların etrafında aktif mikrogliya hücrelerinin olduğu gösterilmiştir(10). Yine diyabetik retinopatide retinal ganglion hücre hasarı olduğu ve bu hücrelerin sayısının azaldığı tespit edilmiştir. Tüm bu değişikliklerin optik sinirde elastisitede değişikliğe yol açtığı düşünülebilir.

Ri, vasküler direncin bir göstergesidir ve diyabetik retinopati-deki orbital dolaşım bozukluğu ile ilgili bilgi verebilir. DR'de oluşan vasküler endotelial hasar kapiler sızıntıya ve sonrasında retinal iskemiye yol açar. Buna sekonder devreye giren otoregülasyon mekanizmaları hiperperfüzyonu uyararak endotel hasarına katkıda bulunur(1). Diabetes Mellitus'ta retinopati ile oküler dolaşım bozukluğu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Goebel ve arkadaşları diyabetik hastalarda santral retinal arterde kan akış hızının azaldığını ve retinopatinin ilerlemesiyle kan akımındaki azalmanın belirginleştiğini tespit etti(11).

Manila Khatri ve arkadaşları Diyabetik retinopatide santral retinal arter Rİ değerlerini ölçtü. Bizim çalışmamızda olduğu gibi 4 grup oluşturdu. Bu çalışmada gruplar arasında santral retinal arter Rİ değerleri açısından anlamlı farklılık saptandı ve SRA Rİ değerlerindeki artış, Optik Koherens Tomografi tabanlı retinal yapısal değişikliklerle ilişkili bulundu (12). Tüm bu çalışmalar vasküler değişikliklerin ve artan retinal kan akımının DR etyopatogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. Başka bir çalışmada orbital rezistif indeksin DR'nin erken tanı ve takibinde yararlı bir belirleyici olduğu bulundu(13). Ayrıca Koç ve arkadaşları akut santral seröz korioretinopatili hastalarda kontrol grubuna oranla oküler vasküler direnç parametrelerinde anlamlı artış saptadı (14).

Çalışmamızda öngörümüzden farklı olarak sağlıklı gönüllülerde elastografi değerlerimiz retinopatisiz DM grubuna göre yüksek çıktı. Aynı şekilde NPDR grubunda PDR grubuna göre daha yüksek değerler ölçtük. Ancak retinopatili baz alarak yaptığımız değerlendirmede retinopati olan grupta optik sinir elastisitesini ve santral retinal arter Rİ değerlerini retinopati olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek ölçtük. Bu veriler diyabetik retinopatinin erken tanı ve takibinde kullanılacak önemli parametreler olabilir ve umut vericidir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre diyabetik retinopatide optik sinir sertlik derecesi anlamlı olarak artış göstermektedir ve vasküler direnç artmaktadır. Optik sinir elastisitesindeki artış ve vasküler direnç artışı arasında bir neden-sonuç ilişkisi kurulabilir.

Çalışmamızın çeşitli limitasyonları bulunmaktadır. Tip 2 DM hastaları ile çalıştığımız için 30 yaş altı hastalarımız yoktu. Ayrıca DM hastalarının çoğuna Hipertansiyon, Kronik Böbrek Yetmezliği gibi ek hastalıklar eşlik ettiğinden az sayıda izole DM hastasını çalışmamıza dahil edebildik.

## Sonuç

Sonuç olarak; NPDR ve PDR' nin etyopatogenezi hala tartışmalı olmakla birlikte, literatürde çeşitli etyolojik hipotezler bulunmaktadır. Vasküler dolaşımında meydana gelen değişikliklerin de olası sebeplerden biri olduğu düşünülmektedir. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar da bu tezi desteklemektedir. Bize ait çalışmada diyabetik retinopatide vasküler direnç parametresinde Rİ izlenen anlamlı artışın, optik sinir sertliği ile ilişkili olabileceği de öngörülmektedir.

RDUS, NPDR ve PDR'de oküler hemodinamik değişikliklerin tespitinde başvurulabilecek önemli bir radyolojik görüntüleme metodu olup tanıda önemli ve etkin bir rol oynayabileceğini düşünüyoruz. Aynı zamanda Shear Wave Elastografi tekniği de hızlı, güvenilir ve non invaziv bir görüntüleme tekniği olarak diyabetik retinopati gibi oküler hastalıkların erken teşhisinde önemli rol oynayabilir.

**Etik onam:** Çalışma öncesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı. (Onam no: 04/36 , Onam tarihi: 15.02.2021).

Parametrelerinin Değerlendirilmesi. Fırat Tıp Dergisi 2008; 13(2): 120-122.

**Yazar Katkıları:**

Konsept: C.Ç

Literatür Tarama: A.K

Tasarım: Ş.A.

Veri toplama: C.Ç.

Analiz ve yorum: A.D.

Makale yazımı: C.Ç.

Eleştirel incelenmesi: D.Ş.D.






**Çıkar Çatışması:** YOK

**Finansal Destek:** YOK

**Kaynaklar**

1. İnan S. Diabetic Retinopathy and Etiopathogenesis. Kocatepe Medical Journal. 2014; 15(2): 207-17.
2. Blodi FC. Eugene Wolff's anatomy of the eye and orbit. Arch Ophthalmol. 1977; 95:1284.
3. Taş S, Onur MR, Yılmaz S, Soylu AR, Korkusuz F. Shear-Wave Elastography Is a Reliable and Repeatable Method for Measuring the Elastic Modulus of the Rectus Femoris Muscle and Patellar Tendon. J Ultrasound Med. 2017 Mar; 36(3):565-70.
4. Sancak İT. Temel Radyoloji. Güneş Tıp Kitapevleri. 2015; 61-86.
5. Dikici AS, Mihmanlı I, Kilic F, Ozkok A, Kuyumcu G, Sultan P et al. In Vivo Evaluation of the Biomechanical Properties of Optic Nerve and Peripapillary Structures by Ultrasonic Shear Wave Elastography in Glaucoma. Iran J Radiol. 2016; 13(2):e36849.
6. Asal N, Sayan CD, Gökçınar NB, Şahan MH, Doğan A, İnal M. Evaluation of the optic nerve using strain and shear-wave elastography in pre-eclampsia. Clinical Radiology. 2019; 74(10): 813.e1–813.e9.
7. Thitaikumar A, Ophir J. Effect of lesion boundary conditions on axial strain elastograms: a parametric study. Ultrasound Med Biol 2007; 33:1463-7.
8. He C, Sun Y, Ren X, Lin Q, Hu X, Huang X et al. Angiogenesis mediated by toll-like receptor 4 in ischemic neural tissue, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33:330-8.
9. Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000; 41:1971-80.
10. Li L, Eter N, Heiduschka P. The microglia in healthy and diseased retina. Experimental Eye Research, 2015; 136:116-30.
11. Goebel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC, Farhoumand R, Grehn F. Color Doppler imaging: a new technique to assess orbital blood flow in patients with diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995; 36:864–870.
12. Khatri M, Saxena S, Kumar M, Chhabra AK, Bhasker SK, Akduman EI et al. Resistive index of central retinal artery is a bioimaging biomarker for severity of diabetic retinopathy. International Journal of Retina and Vitreous. 2019; 5:38.
13. Basturk T, Albayrak R, Ulas T, Akcay M, Unsal A, Toksoy M, Koc Y. Evaluation of resistive index by color Doppler imaging of orbital arteries in type II diabetes mellitus patients with microalbuminuria. Ren Fail. 2012; 34:708–712.
14. Koc M, Deniz N, Serhatlıoğlu S. Akut Santral Seröz Korioretinopatide Renkli Doppler Ultrasonografi ile Orbital Akım

## Kırım - Kongo Kanamalı Ateşi: 10 Olgunun Değerlendirilmesi Crimean - Congo Hemorrhagic Fever: Evaluation of 10 cases

Ali İrfan BARAN<sup>1</sup> , Mehmet ÇELİK<sup>2</sup> , Yusuf ARSLAN<sup>3</sup> ,  
Osman MENTEŞ<sup>4</sup> , Mahmut SÜNNETÇİOĞLU<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Batman, TÜRKİYE

<sup>4</sup> Ergani Devlet Hastanesi, Diyarbakır, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, 2002 yılından itibaren ülkemizde epidemik olarak görülmeye başlayan zoonotik bir viral enfeksiyon hastalığıdır. Bu sunuda Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi tanısı alan 10 olgunun klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** 2011-2016 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisimizde Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi tanısı ile yatırılarak takip edilen 10 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Takip edilen tüm olgularımız nisan-ağustos tarihleri arasında başvurmuştu. Olgularımızın dördü kadın altısı erkek idi. Ortalama yaş 42.7±10.75 yıldı. Yedi olguya PCR, üç olguya ise ELISA yöntemiyle tanı konuldu. Hemorajik semptom gözlenen iki olgudan birine kan ürünü desteği sağlandı. Ribavirin tedavisi sadece bir olguya verildi. Bununla birlikte tüm olgulara destek tedavisi verildi. Klinik tablosu düzelen tüm olguların ayaktan takipleri yapılacak şekilde taburculuğu yapıldı.

**Sonuç:** Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi nadir görülen bir hastalıktır. Özellikle bahar ve yaz aylarında ateş şikayetiyle başvuran, trombositopeni, lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülen hastalarda kene temas öyküsü sorgulanmalı ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi tanısı atlanmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Viral kanamalı ateş, Kırım Kongo hemorajik ateşi, Keneler

### Abstract

**Background:** Crimean-Congo Hemorrhagic Fever is a zoonotic viral infectious disease that has started to appear epidemically in our country since 2002. In this report, we aimed to evaluate the clinical, epidemiological and laboratory findings of 10 cases diagnosed as Crimean-Congo Hemorrhagic Fever.

**Materials and Methods:** Ten patients who were hospitalized in our Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department with the diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, between 2011-2016, were retrospectively evaluated.

**Results:** All of our cases were admitted between april and august. Six of our cases were male and four were female. The average age was 42.7±10.75 years. Seven cases were diagnosed by PCR and three cases were diagnosed by ELISA method. Blood product support was provided to one of two patients with hemorrhagic symptoms. Ribavirin treatment was given to only one patient. However, all patients received supportive treatment. All patients whose clinical presentation improved were discharged in an outpatient follow-up.

**Conclusions:** Crimean-Congo Hemorrhagic Fever is a rare disease. Especially in patients who present with fever, thrombocytopenia, leukopenia, and deterioration in liver function tests in the spring and summer months, tick contact history should be questioned and the diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever should not be missed.

**Keywords:** Viral hemorrhagic fever, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Ticks

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet ÇELİK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: dr.mcelik12@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.08.2021

Kabul tarihi / Accepted: 06.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.986166



## Giriş

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) ilk kez 1944 tarihinde tespit edilen, ülkemizde 2002 yılından itibaren görülmeye başlayan, kanama ve ateşin görüldüğü, akut ve ağır seyirli zoonotik viral bir enfeksiyon hastalığıdır (1,2). KKKA virusu, Bunyaviridae genusu Nairovirus ailesi üyesidir (2). İnsanlara bulaş genel itibarıyla enfekte kene ısırması, viremik hayvanların kan ve dokularına temas veya hasta insanların vücut sıvılarıyla olmaktadır (2, 3). Hastalığın inkübasyon dönemi genellikle 1-3 gün olup üşüme, baş ağrısı, titremeye yükselen ateş, aşırı halsizlik ile yorgunluk, boğaz ağrısı, yaygın eklem-kas ağrısı görülebilmektedir. Hastalığın ilk belirtileri gribe benzemektedir. İlerleyen dönemlerde hastalarda melena, hematemez, hematüri, burun kanaması, dişeti kanaması, vaginal kanama gibi diğer hemorajik belirtiler görülmektedir (4).

Hastalık günümüzde Avrupa, Afrika ve Asya'da yaklaşık 50 ülkede endemik veya potansiyel olarak endemik olarak kabul edilmekte, insanlarda ciddi hemorajik tablolara yol açmakta ve bu bölgeleri ziyaret eden yolcularda sporadik enfeksiyonlara yol açmıştır (5). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre vaka görülme durumlarına bakıldığında yıllar itibarıyla artış ve azalış eğilimleri olmakta, en yüksek sayının 2009 yılında 1318 vaka olarak gerçekleştiği görülmektedir. Her ne kadar 2017 yılında 343 KKKA vakası tespit edilmiş olsa da ülkemizde hala önemini korumaktadır. KKKA olgularının en sık saptandığı iller Tokat, Yozgat, Çorum, Sivas, Kastamonu, Karabük, Gümüşhane, Erzurum, Amasya, Çankırı, Giresun ve Samsun'dur (6).

Bu sunuda Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi tanısı konan 10 olgunun klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar bulguları literatür eşliğinde değerlendirildi.

## Materyal ve Metod

**Çalışma protokolü:** 2011-2016 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde KKKA tanısı ile yatırılarak takip edilen 10 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların yaş, cinsiyet, hastalığın ortalama inkübasyon süresi, kene temas öyküsü, klinik semptomlar, laboratuvar tetkikleri, yapılan tanısal tetkikler (ELİSA (enzyme linked immunosorbent assay), PCR (polymerase chain reaction)) kaydedildi.

**Vaka tanımı:** Klinik ve epidemiyolojik bulgulara ek olarak; virüsün izolasyonu, virüse özgül IgM antikoru pozitifliğinin saptanması, akut ve konvelesan dönem serumlarında virüse özgül IgG titresinde >4 kat artış saptanması veya viral nükleik asidin (reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)) saptanmasından en az bir kriteri karşılanması kesin vaka olarak değerlendirilmiştir (6). Olgulara ait virolojik testler Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı'nda yapıldı.

**İstatistiksel analiz:** İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 bilgisayar programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uyumadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler ortalama  $\pm$  standart

sapma şeklinde belirtilirken, normal dağılıma uymayan ifadeler ortanca (minimum - maksimum) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

## Bulgular

Takip edilen tüm olgularımız nisan-ağustos tarihleri arasında başvurmuştu (Tablo 1).

**Tablo 1.** Olguların ay ve yıllara göre dağılımı

Vaka dağılımı	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Toplam
2011			3		2	5
2013			1			1
2015			1		1	2
2016	1		1			2
<b>Toplam</b>	<b>1</b>		<b>6</b>		<b>3</b>	<b>10</b>

Olguların altısı erkek dördü kadın cinsiyetti. Ortalama yaş  $42.7 \pm 10.75$ , erkek yaş ortalaması  $43.8 \pm 13.5$ , kadın yaş ortalaması  $41 \pm 6$  yıldır. Ortalama inkübasyon süresi 3 (2-7 gün) gündü. Olguların %80'inde kırsal yaşam öyküsü ve tamamında ise kene ile temas öyküsü vardı. En sık görülen semptomlar halsizlik ve yaygın vücut ağrısı (%100) ile yüksek ateşi (%90) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Klinik semptomların dağılımı

Klinik semptomlar	Sayı	Yüzde
Yaygın vücut ağrısı	10	% 100
Halsizlik	10	% 100
Yüksek ateş	9	% 90
Baş ağrısı	8	% 80
Bulantı-kusma	7	% 70
Karın ağrısı	5	% 50
Hemorajik semptom	2	% 20
İshal	3	% 30

Laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesinde (başvuru anında veya klinik gözlemede) laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatin kinaz (CK) yüksekliği 10'ar (%100), trombositopeni, lökopeni ve aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği 9'ar (%90) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği 7 (%70) olguda vardı (Tablo 3). Yedi olguya PCR, üç olguya ise ELISA yöntemiyle tanı kondu. Batın ultrasonografisi (USG) 6 olguya (%60) yapıldı ve bu olgulardan 5'inde (%83.3) hepatomegali, 3'ünde (%50) splenomegali saptandı. İki olguda hafif, kendini sınırlayan hemorajik semptomlar (burun ve diş eti kanaması birer olguda) (%20) mevcuttu.

Bu olgulardan birine trombosit aferez diğerine herhangi bir kan ürünü verilmeden ribavirin tedavisi verildi. Ayrıca tüm olgulara semptomatik tedavi verildi. Olgularımızın hastanede ortalama yatış süresi 7 gündü. Laboratuvar tetkiklerinden lökosit sayısı  $4000/ \text{mm}^3$  ve trombosit sayısı  $150 000/ \text{mm}^3$  'i aşan, klinik tablosu düzelen 10 olgunun da ayaktan takibi yapılacak şekilde taburculuğu yapıldı.

**Tablo 3.** Laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesi

Laboratuvar bulguları	(Ortalama/ ± SD)
Beyaz küre (İlk başvuru)	3448±2018
Beyaz küre (En düşük)	2439±1846
Trombosit (İlk başvuru)	194.600±242.275
Trombosit (En düşük)	76.300±65.789
AST (İlk başvuru)	155±221
AST (En yüksek)	500±461
ALT (İlk başvuru)	70.4±99.2
ALT (En yüksek)	243.2±257.4
CK (İlk başvuru)	1097±1258
CK (En yüksek)	1634±1490
LDH (İlk başvuru)	582±428
LDH (En yüksek)	1187±891
PT (İlk başvuru)	13.7±1.22
PT (En yüksek)	13.8±1.28
aPPT (İlk başvuru)	32.9±5,92
aPTT (En yüksek)	36.9±5,03

**Aptt:** Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, **AST:** Aspartat aminotransferaz, **ALT:** Alanin aminotransferaz, **CK:** Kreatin kinaz, **LDH:** Laktat dehidrogenaz, **PT:** Protrombin zamanı

### Tartışma

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, ilk olarak 1944 tarihinde Kırım'da görülüp Kırım Kanamalı Ateş şeklinde adlandırılmıştır. Kongo'da ise 1956 tarihinde görülen hastalığın 1969 tarihinde Kırım Kanamalı Ateşle aynı olduğu anlaşılmış ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi şeklinde adlandırılmıştır (7). KKKK etkeni, Bunyaviridae ailesindeki Nairovirus cinsinde yer alan tek iplikcikli negatif polariteli bir RNA virusudur (8). KKKK hayvanlarda semptom vermezken, insanlarda sporadik yada salgın olarak mortalitesi yüksek olan viral hemorajik bir tabloya neden olabilir (9). Bugün bilinen 878 kene türünden 30 tanesi hastalık etkenini taşımakta olup bilhassa Hyalomma marginatum marginatum türü KKKK'ya yol açmaktadır (10). Hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, kasaplar, mezbaha çalışanları, endemik bölgede yaşayan tarım işçileri, kırsal bölgede yaşayanlar veya ziyaret öyküsü olanlar ve avcılar hastalık için risk grubunu oluşturmaktadır (11). En fazla etkilenen ikinci grubu sağlık çalışanları oluşturmaktadır (12). Nozokomiyal bulaşmada mortalite daha yüksek seyretmektedir (13). Ülkemizde KKKK tanılı olgular mart-ekim ayları arasında, özellikle kenelerin aktif olduğu haziran-temmuz aylarında bildirilmiştir (14). Olgularımızın %80'inde kırsal bölgede yaşama veya kırsal bölgeye ziyaret öyküsü mevcuttu ve nozokomiyal bulaş olan vakamız yoktu. Olguların tamamına nisan ve ağustos ayları arasında tanı kondu. Ayrıca olgularımızın tamamında kene teması öyküsü mevcuttu. KKKK hastalığında, inkübasyon süresi ortalama 1-3 gün olup, en fazla 9 gün olarak bilinmektedir. Hastalığın enfekte kan veya doku teması sonrası gelişmesi halinde inkübasyon süresi ortalama 5-6 gün, en fazla 13 gün olmaktadır (4). Fakat ülkemizde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada kene ısırma öyküsü kesin olan ve KKKK tanısı konulan 312 hastadan 12'sinde (%3.8) kuluçka süresinin 12 günün aştığı (en uzun:53 gün) görülmüştür (15). Bizim olgularımızda ortalama inkübasyon süresi 3 gün (2-7 gün arasında) olduğu saptanmıştır. Hastalık hafif, orta ve ağır olmak üzere üç farklı klinik formda

görülebilir (4). Klinik seyirler; inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönem olmak üzere dört faz şeklinde görülebilmektedir (10). İnkübasyon dönemi sonrası prehemorajik dönem yüksek ateş (39-41°C), baş dönmesi ve şiddetli baş ağrısı gibi bulgularla aniden başlayabilir. Hastalarda ayrıca aşırı halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları ve boğaz ağrısı görülebilmektedir. Hemorajik dönem hızlı gelişir ve 2-3 gün kadar kısa sürelidir. Peteşi, deri ve mukozada yaygın kanamalar şeklinde farklı bulgular izlenebilir. Hastalarda değişik organlarda kanamalar ortaya çıkabilir. Hepatomegali ve splenomegali bu dönemde en sık görülen bulgulardandır. Konvalesan dönem, hastalığın başlangıcının yaklaşık 10. gününden itibaren ortaya çıkar. Hafif ve orta düzeyde klinik seyirli olan hastalar yaklaşık 9-10.günde iyileşmeye başlarken tam iyileşme 2-6 hafta sürebilmektedir (3). Karaşahin ve ark. (16) çalışmasında hastaların %26.6'sında kanama gözlenirken kanaması olan olguların %23.7'sinde birden fazla odakta kanama saptanmıştır. Alkan-Çeviker ve ark. (17) çalışmasında en sık saptanan semptomlar halsizlik (%98.6), kas ve eklem ağrıları (%81.7), ateş (%78.9) ve baş ağrısı (%64.8) iken hastaların %22'sinde kanama saptanmıştır. Parlak ve ark. (18) çalışmasında en sık başvuru semptomları halsizlik (%99.2), ateş (%86) ve miyalji (%85) iken hepatomegali (%73,6), splenomegali (%63,6) şiddetli kanama (%5,8) hastada saptanmıştır. Takip ettiğimiz olgularımızın en sık görülen semptomları halsizlik (%100), yaygın vücut ağrısı (%100) ve yüksek ateşi (%90). İki olgumuzda (%20) hafif, kendini sınırlayan hemorajik semptomlar (burun ve diş eti kanaması birer olguda) görüldü. Ayrıca hepatomegali %83.3 ve splenomegali %50 oranında saptandı.

Trombositopeni enfeksiyonun neredeyse değişmez bulgusudur. Bununla birlikte lökopeni, ALT, AST, CK ve LDH düzeylerinde artış ve aPTT/ PT'de uzama görülebilir (12). Alkan-Çeviker ve ark. (17) çalışmasında trombositopeni (%95), CK (%74.6), AST ve ALT (%72) düzeylerinde yükselme, lökopeni (%69), LDH düzeyinde yükselme (%47.9), PT uzaması (%25.3) ve aPTT uzaması (%16.9) oranında izlenmiştir. Olgularımızda LDH ve CK yüksekliği %100, trombositopeni ve lökopeni %90, AST yüksekliği %90 ve ALT yüksekliği %70 oranında olup literatür ile uyumlu idi.

Mortalite oranı hususunda farklı veriler söz konusudur. Literatürde farklı çalışmalarda %8 ile 80 arasında bildirilmiştir (4). Ülkemizde 2002-2018 yılları Sağlık Bakanlığı verilerine göre vaka-ölüm oranı %4.78'dir (19). Olgularımızda ise mortalite görülmedi. Hastanemizde 2007-2009 yılları arasında takip edilen 12 KKKK tanılı olgularımızda da hemorajik semptomlar ve mortalite gözlenmemiştir (20).

KKKK ön tanısı ile takip edilen hastalarda tanı; virüsün doku ve kan numunelerinden izole edilmesi, virüse karşı oluşan antikorların ve virüs antijeninin gösterilmesi ile konulmaktadır. Serolojik olarak ELISA yöntemi sayesinde bu antikorlar en hızlı şekilde saptanabilmektedir. IgM antikorlarının hastalığın 6-7. gününden itibaren yaklaşık 4 ay kadar, Ig G antikorlarının hastalığın 7-10. gününden sonra yaklaşık 5 yıl süreyle serumda tesbiti mümkündür. Hücre kültürü ile hastalığın ilk 5 gününde kan ve dokulardan alınan örneklerden virüs

izole edilebilmektedir (21). Olgularımıza tanı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Arbovirus ve Viral Zoonotik Hastalıklar Referans Laboratuvarı'na gönderilen kan örneklerinde çalışılan ELISA ve/veya PCR testleri ile konuldu.

KKKA hastalığında destek tedavisi verilmesi en temel yaklaşımdır. Ribavirin kullanılması hususunda hala tartışmalar sürmektedir. Bazı yayınlarda özellikle hastalığın erken dönemlerinde ribavirin tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir (22,23). Bizim olgularımızdan hemorajik bulgularla seyreden sadece birine ribavirin tedavisi verildi.

Sonuç olarak; tanı alan olgularımızın tamamında kene teması öyküsü bulunurken klinik olarak halsizlik, yaygın vücut ağrısı ve yüksek ateş şikayeti, biyokimyasal tetkiklerinde ise LDH ile CK yüksekliği ve hematolojik olarak trombositopeni ve lökopeni ön plandaydı. Semptomatik yaklaşım ile düzelen hemorajik bulgusu olan olgularımız olmakla birlikte ölüm vakası görülmedi. Bahar ve yaz ayları gibi kenelerin aktif olduğu dönemlerde baş ağrısı, yüksek ateş, yaygın vücut ağrısı yakınmaları olan trombositopeni, lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanan hastalarda kene teması öyküsü sorgulanmalı KKKA tanısı özellikle göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca hastalığın hemorajik döneminde hızlı progresyon görülebileceği ve mortalite oranının bu dönemde yüksek olduğu düşünülerek özellikle dikkatli olunmalıdır.

**Etik onam:** Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Etik Kurulu Başkanlığından 05/07/2019 tarih ve 2019/11-08 sayılı numaralı etik kurul onayı alındı.

**Yazar Katkıları:**

*Konsept:* Y.A., M.Ç, A.İ.B

*Literatür Tarama:* O.M., M.Ç

*Tasarım:* M.Ç., Y.A.

*Veri toplama:* M.Ç., Y.A., O.M.

*Analiz ve yorum:* M.S., A.İ.B., M.Ç

*Makale yazımı:* M.Ç., A.İ.B.

*Eleştirel incelenmesi:* M.S., A.İ.B.

**Çıkar Çatışması:** Yok






**Finansal Destek:** Yok

## Kaynaklar

1. Elaldı N. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi Epidemiyolojisi. *Klimik Derg.* 2004; 17:151-6.
2. Ergonul O Crimean-Congo Haemorrhagic Fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 203-14.
3. Kırdar S, Ertuğrul MB. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2009; 10(2): 45-52.
4. Çevik MA. Kırım-Kongo Hemorajik Ateşi: Klinik Özellikler. *Klimik Dergisi.* 2004; 17: 59-61.
5. Nasirian H. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) seroprevalence: A systematic review and meta-analysis. *Acta tropica.* 2019; 196: 102-120.
6. Zoonotik ve Vektörel Hastalıkları Dairesi Başkanlığı. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [erişim 5 Kasım 2021]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka>.
7. Simpson DIH. Viral Haemorrhagic Fevers of Man. *Bull Wld Hlth Org.* 1978; 56: 819-32.
8. Arabacı Ç, Şimşek F, Türköz İ. Önemli Zoonozların Laboratuvar Tanısı. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* 2016; 32: 55-64.
9. Kartı SS, Odabasi Z, Kortten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(8): 1379-84.
10. Seçmeer G, Çelik İ. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi. *J Pediatr Inf.* 2010; 4: 152-9.
11. Van Eeden PJ, Joubert JR, Van de Wal BW, King JB, de Kock A, Groenewald JH. A Nosocomial Outbreak of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever at Tygerberg Hospital. Part I. Clinical features. *S Afr Med J.* 1985; 68: 711-7.
12. Ergönül Ö. Kırım Kongo Kanamalı Ateş. *Ankem Dergisi.* 2009; 23 (Ek 2): 234-240.
13. Harxhi A, Pilaca A, Delia Z, Pano K, Rezza G. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Case of Nosocomial Transmission. *Infection.* 2005; 33: 295-6.
14. Yılmaz GR, Buzgan T, Torunoğlu MA, et al. A preliminary report on Crimean-Congo haemorrhagic fever in Turkey. March-June 2008. *Eurosurveillance.* 2008; 13: 7-9.
15. Kaya A, Engin A, Güven AS, İçağasıoğlu FD, Cevit Ö, Elaldı N, & Gültürk A(2011). Crimean-Congo hemorrhagic fever disease due to tick bite with very long incubation periods. *International Journal of Infectious Diseases.* 2011;15(7): e449-e452.
16. Kardeşin Ö, Sahin EF. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Hastalarında Kanama Risk Skoru. *Mikrobiyoloji Bülten.* 2021; 55(3): 327-341.
17. Alkan-Çeviker S, Günel Ö, Kılıç SS. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Olgularının Retrospektif Analizi. *Klimik Dergisi.* 2019; 32(3): 275-80.
18. Parlak E, Kesmez C, Köksal Alay H, Parlak M, Özkurt Z, Koşan Z. Epidemiological and Biochemical Evaluation of Patients Under Monitoring With A Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2020; 4(3): 320-327.
19. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2021.
20. Yapıcı K, Demir C, Karahocagil M.K, Uluç H.H, Ceylan A, Akdeniz H. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: 12 Olgunun Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi.* 2010; 17 (2):46-49.
21. Kara A. Kırım-Kongo hemorajik ateşi. *Çocuk Sağlığı Hast Dergisi.* 2006; 49:175-184.
22. Uzun R, Uğurlu M. Kırım-Kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı. *Klimik Dergisi.* 2004; 17:62-64.
23. Ergonul O, Treatment of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antiviral Res.* 2008; 78(1):125-131.

## Exploring the Antiproliferative Mechanisms of *Urtica dioica* L. extract in Human Promyelocytic Leukemia Cell Line

### İnsan Promiyelositik Lösemi Hücre Hattında Isırgan Ekstraktının Antiproliferatif Mekanizmalarının Araştırılması

Ebru TEMİZ<sup>1</sup> , İsmail KOYUNCU<sup>2</sup> , Khandakar A.S.M. Saadat DDS<sup>3</sup> ,  
Özgür YÜKSEKDAĞ<sup>2</sup> , Yazan AWARD<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Medical Promotion and Marketing Program, Health Services Vocational School, Harran University; Department of Biochemistry, Medical Faculty, Harran University, Sanliurfa, TURKEY

<sup>2</sup> Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Harran University, Sanliurfa, TURKEY

<sup>3</sup> Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Institute of Health Sciences, Gaziantep University, Gaziantep, TURKEY

**Background:** Nature is a source of therapeutic compounds which have fewer side effects compared to synthetic drugs. Stinging *Urtica dioica* L. extract, widely-used in Anatolia, has a strong antiproliferative effect on many types of cancer. However, the underlying molecular mechanisms of this effect is still not known.

**Materials and Methods:** In this study, the interaction of *Urtica dioica* L. extract at different concentrations with apoptosis and autophagy pathways in the human promyelocytic cell line (HL-60) was studied to elucidate how it triggers the antiproliferative effects. In this context, firstly, the plant leaves were extracted in water with the Soxhlet extraction method. HL-60 cells were incubated with the extract at different concentrations for 24 hours, and the activated antitumoral effect pathway was investigated with advanced following molecular tests: MTT staining, Nitric oxide (NO) level, Annexin-V in flow cytometry, cell cycle, mitochondrial membrane potential measurement (MMP) and qPCR for evaluation of apoptosis and autophagy mediator genes.

**Results:** It was determined that cell proliferation was suppressed at a concentration of 100 µg/mL and cells were kept in G0/G1 phase, MMP was impaired in cells and the rate of apoptotic cells increased. These apoptotic markers were confirmed by statistically increased expression of apoptotic and autophagy genes and NO level.

**Conclusions:** Taken together, it is predicted that *Urtica dioica* L. water extract initiates apoptosis in HL-60 cells and could be promising compound candidate for cancer treatment.

**Keywords:** HL-60, *Urtica dioica* L., Cancer, Apoptosis, APL

#### Öz.

**Amaç:** Doğa, sentetik ilaçlara kıyasla daha az yan etkiye sahip terapötik bileşiklerin kaynağıdır. Anadolu'da yaygın olarak kullanılan ısırgan otu özütü, birçok kanser türü üzerinde güçlü bir antiproliferatif etkiye sahiptir. Bununla birlikte, bu etkinin altında yatan moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada, insan promiyelositik hücre hattında (HL-60) farklı konsantrasyonlarda hazırlanan ısırgan ekstraktının apoptozis ve otofaji yolları ile etkileşimi ve antiproliferatif etkileri incelenmiştir. Bu kapsamda öncelikle bitki yapıları Soxhlet ekstraksiyon yöntemi ile suda ekstrakte edilmiştir. HL-60 hücreleri, 24 saat boyunca farklı konsantrasyonlarda ekstrakt ile inkübe edildi ve aktif anti-tümör etki yolu, ileri moleküler testler ile araştırıldı: MTT boyama, Nitrik oksit (NO) seviyesi, flow sitometride Annexin-V, hücre döngüsü, mitokondriyal zar potansiyeli ölçümü (MMP) ile apoptozis ve otofaji yollarının değerlendirilmesi için qPCR.

**Bulgular:** 100 µg/mL konsantrasyonda hücre proliferasyonunun baskılandığı ve hücrelerin G0/G1 fazında tutulduğu, hücrelerde MMP'nin bozulduğu ve apoptotik hücre yüzdesinin arttığı belirlendi. Bu apoptotik belirteçler, apoptotik ve otofaji genlerinin istatistiksel olarak artan ekspresyonu ve NO seviyesi ile doğrulandı.

**Sonuç:** Tüm sonuçlar birlikte ele alındığında, ısırgan su ekstraktının HL-60 hücrelerinde apoptozisi başlattığı ve kanser tedavisi için umut verici bitki adayı olabileceği tahmin edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** HL-60, *Urtica dioica* L., Kanser, Apoptozis, APL

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Ebru TEMİZ (Dr., Ph.D.)

Harran University  
Faculty of Medicine,  
Department of Medical Biochemistry,  
Osmanbey Campus,  
18th km on Sanliurfa-Mardin Highway,  
63290 Haliliye, Şanlıurfa. TURKEY

e-mail: ebrutemiz90@gmail.com

#### Received / Geliş tarihi:

20.10.2021

#### Accepted / Kabul tarihi:

26.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1012538

## Introduction

Acute Promyelocytic Leukemia (APL) is a bone marrow malignancy characterized by an excess of immature cells called promyelocytes. APL, was developed as a result of the disruption of the gene encoding for retinoic acid alpha receptor on the 17. chromosome, and this chromosome exhibits unique clinical features which are totally different from the other types of cancer (1).

Although there are many types of leukemia, some of them are more common in children. Other types are generally seen in adults. APL constitutes 5-8% of all acute myeloid leukemias (AML). Among the most recent treatment options, all-trans retinoic acid (ATRA) therapy and chemotherapy combinations are considered to be the most preferred approach, meanwhile a complete remission can be achieved in almost 90% of newly diagnosed APL patients (2).

APL is one type of cancer whose genetic and molecular activities have been well studied (3), however, most of the molecular and genetic mechanisms involved in the pathogenesis of APL are still unknown. Therefore, detailed molecular analyses of both the functional signaling pathways and the interaction of natural/synthetic agents with these signaling pathways can also play a substantial role in understanding the molecular etiology of the disease and developing new sophisticated therapeutic strategies. The main problems facing cancer therapies are that cancer cells can develop resistance to chemotherapy and other existing therapies which cause serious side effects. Therefore, the number of studies for investigating supportive and alternative drugs with less side effects, low cost and high cytotoxicity on cancer cells has been increased in recent years (4). The most popular agents in supportive and alternative drug development studies are obtained from medicinal plant extracts. Many studies have shown that herbs can reactivate blocked apoptotic pathways in cancer cells. It needs to be pointed that highly studied herbs are *Urtica dioica L.* plants (5, 6).

This plant has 40 species and about 500 subspecies, is endemic to Malaysia, India, America and tropical countries. However, it spreads less frequently in Europe and Africa. Although there are differences between the parts of the *Urtica dioica L.* plant but the main compounds that make up this extract are tannin, formic acid, phytosterin, iron and mucilage. It can be used use in the treatment of various diseases such as diabetes, atherosclerosis, cardiovascular disease, prostate cancer (7-10). There are three types of cell death pathways: apoptosis, necrosis, and autophagy. They play a large substantial role in eliminating abnormal cells in the tissue, keeping the cell number constant, regulating growth and eliciting the immune response. The reduction of apoptotic flow or the development of resistance plays an initiating role in cancer formation. therefore, new anti-tumor compounds must be specifically formed to target mediators that are located in the apoptotic pathway (11, 12). As we know, there are

no studies showing the anti-tumors potential of the extract obtained from *Urtica dioica L.* plants in the HL-60 cell line. Therefore, in this study, it was aimed to elucidate the antiproliferative effects of *Urtica dioica L.* plants and it was supposed to have anti-proliferative effects in many types of cancer especially in the HL-60 cell line, this study was done to reveal their interaction with cell death pathway mediators.

## Materials and Methods

### Materials

The cell-culture medium (DMEM: F-12), fetal bovine serum (FBS), streptomycin, dimethyl sulfoxide (DMSO), MTT and penicillin were purchased from Sigma (Sigma-Aldrich, USA). The culture plates were purchased from Nunc (Brand products, Denmark). ELISA kits were purchased from Nitric oxide (NO) (My BioSource, USA).

### Cell Culture

The following cell lines purchased from ATCC and kept in liquid nitrogen were used for the study: HL-60 (CCL-240-human leukemia cell line). The cell was cultured in DMEM: F-12 media supplemented with 10% Fetal Bovine Serum (FBS), 100 µg/mL streptomycin/100 IU/mL penicillin in incubators at 37 °C under humid conditions containing 5% CO<sub>2</sub> and 95% air.

### Plant Extraction

The stems and leaves of the plants to be used in the study were dried in a 40°C incubator. After the dried plant samples were pulverized, 100 gr was taken and extracted in polar solvent (water) using the Soxhlet extraction method. It was dried and lyophilized with the help of a rotary evaporator. 10 mg/mL stock was prepared from lyophilized plant extracts and used by dilution (DMSO was used > 1/1000 as solvent).

### Cell Viability Assay

The cytotoxicity of the extracts obtained from plant were assessed using the MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) (Sigma-Aldrich, USA) assay. The cells were incubated in 24-well sterile plates for 24 hours with 1x10<sup>5</sup> cells per well. The media was removed and the *Urtica dioica L.* extracts were added at doses of 0, 50 and 100 µg/ mL subsequently, the media and the control (DMSO) were incubated for 24 hours and stained with MTT. Measurements in the luminescence mode were performed in a plate-reader (Thermo Scientific Multiskan GO, USA).

### Annexin V/PI Double Staining

FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit I (Cat No./ID:556547, BD, New Jersey, ABD) was used to detect the apoptosis of the HL-60 cells by flow cytometry pursuant to the manufacturer's instruction. According to the kit protocol, 5x10<sup>6</sup> cells were seeded in 6 well plates and incubated by applying DMSO and plant extract at dose of 100 µg/ml. It was transferred as 1x10<sup>6</sup> cells in 1x binding buffer. 5 µL of fluorochrome-conjugated Annexin V and 5

$\mu\text{L}$  Propidium Iodide Staining dyes were added and incubated for 15 minutes at room temperature, 100  $\mu\text{L}$  of 1x binding buffer was added and analyzed by flow cytometry (BD Via, New Jersey, USA).

#### Cell Cycle Assay

Cell cycle analysis was performed using the BD Cycletest™ Plus DNA Reagent kit (BD Biosciences, New Jersey, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. According to the kit protocol,  $1 \times 10^6$  cells were seeded in the 6-well plate for 24 hours and the cells were incubated with the plant extract at dose of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . After incubation, 250  $\mu\text{L}$  solution A was added and incubated in a light-free environment for 10 min. 200  $\mu\text{L}$  of solution B is added for 10 minutes, and 200  $\mu\text{L}$  of solution C is added for 10 minutes in a protected environment at  $+4^\circ\text{C}$ . All these analyzes were performed by flow cytometry (BD Via, NJ, USA).

#### JC-1 staining for mitochondrial membrane potential (MMP, $\Delta\psi\text{m}$ )

To detect changes in mitochondrial function induced by MMP. The mitochondrial membrane potential was measured by JC-1 dye (5.5',6.6'-tetrachloro-1.1',3.3'-tetra ethyl imida carbo cyanine iodide) (BD™ Mito Screen, New Jersey, USA).  $1 \times 10^6$  cells were seeded in the 6-well plate for 24 hours and the cells were incubated with the plant extract at dose of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . After incubation, JC-1 (1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) was added and incubated for 15 min at  $37^\circ\text{C}$  in a dark environment. After incubation, cells were washed twice with 1x wash solution. All these analyzes were performed by flow cytometry (BD Via, NJ, USA).

#### Gene Expression

All gene expression analyses were performed after treating plant extract with a dose of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  for 24 hr. Total RNA isolation was performed with miRNeasy mini-kit (Qiagen Hilden, Germany), and complementary DNA synthesis was done using the RT<sup>2</sup> First strand kit (Qiagen Hilden, Germany) according to the kit procedure. RT-qPCR, Rotor-Gene Q was performed on a Real Time PCR System (Qiagen Hilden, Germany) with QuantiTect SYBR Green PCR kit (Qiagen Hilden, Germany). qPCR protocol can be done at  $95^\circ\text{C}$  for 10 min, followed by 40 cycles of  $95^\circ\text{C}$  for 15 s, at  $60^\circ\text{C}$  for 60 s and at  $65^\circ\text{C}$  for 1 min. Each sample was studied in triplicate by using the primary series and GAPDH housekeeping gene. The gene expression was calculated using the  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  (fold change) method in comparison with the controls, and the p values were analyzed with GraphPad Prism 8 software. Primers were designed by using Primer blast on the National Center for Biotechnology Information website. All primers were determined to be 95-100% efficient and all showed only one dissociation peak. Sequences are listed in Table 1.

#### Determination of Nitric oxide (NO) level with ELISA

A total of  $1 \times 10^6$  HL-60 cells were incubated in a 6-well plate with plant extract (100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) for 24 hrs. We harvested the incubated cells and used cold PBS for washing. Then, the cells were decomposed at  $0^\circ\text{C}$  and centrifuged

at  $4^\circ\text{C}$ , 12.000xg for 10 min. The absorbance was detected using a microplate reader (Thermo Scientific Multiskan GO, USA). A standard curve provided by the kit was used to calculate the activity.

**Table 1.** Primer sequences used in gene expression.

Primer	Forward(5'-3')	Reverse(3'-5')
CASPASE-3	TGTCGGCATACTGTTTCAGCA	TGGCGAAATTCAAAGGATGGC
CASPASE-8	TGGGAGAAGGAAAGTTGGACA	CGTTGATTATCTTCAGCAGGCTC
CASPASE-9	GCCCTGGCCTTATGATTTTT	GCTGTTTCGGTGAAGGGATT
BAX	GCTGACATGTTTTCTGACGGC	TTGAGCACCAGTTTGCTGGC
BCL-2	TGACCCACCCGAATCAAAG	GACTTCGCCGAGATGCCA
P53	TAACAGTTCTGCATGGGCG	ACCTCAAAGCTGTCCGTC
P27	ACCTGCAACCCGACGATTCTT	GTCATTCCATGAAGTCAGCG
NFKB	ATCCATATTTGGGAAGGCTGA	GGAAACGAAATCCTCTGTGTTAGG
PTEN	GCGGAACCTGCAATCCTCAG	GGTAACGGCTGAGGGAACTC
LC3	ATCATCGAGCGCTACAAGGG	AGAAGCCGAAAGTTTCTGG
BECLIN-1	CGACTGGAGCAGGAAGAAG	TCTGAGCATAACGCATCTGG
GAPDH	CCTGACCTGCCGTCTAGAAA	TGGGTGCTGCTGTGAAGTC

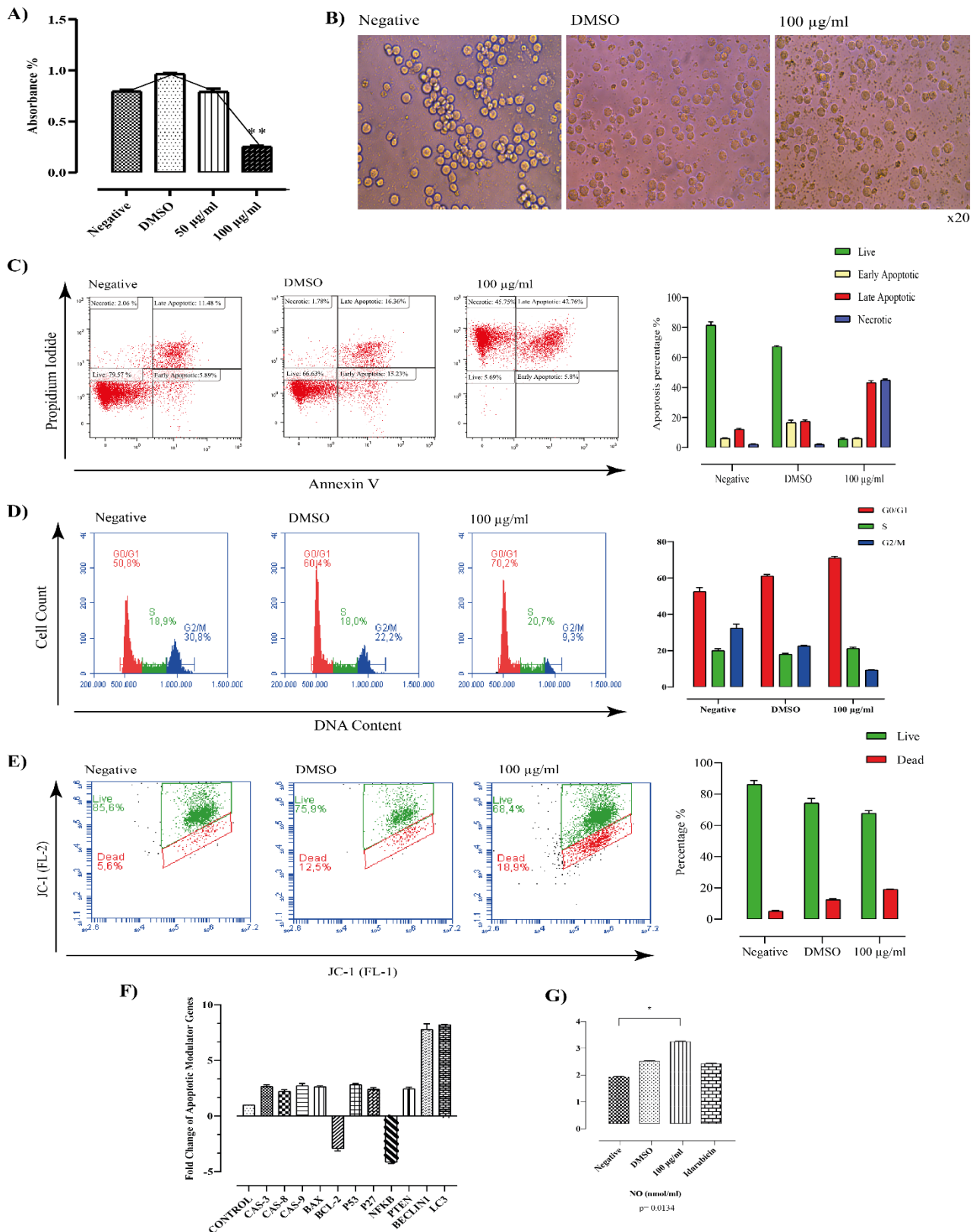
#### Statistical Analysis

The distribution of data was controlled by the Shapiro-Wilk test. While Student- t-test was used for the groups with a normal distribution ( $p > 0.05$ ), the Mann Whitney U test was used to compare two groups without a normal distribution ( $p < 0.05$ ). One-way ANOVA test was used to compare three or more groups with a normal distribution. SPSS 25 (SPSS, Inc, Chicago, IL) and GraphPad prism 8 (GraphPad Software, Inc, San Diego, USA) were used for statistical analysis (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ).

## Results

#### Anti-cancer activity of *Urtica dioica L.* extract on HL-60 cells

HL-60 cells that was treated with *Urtica dioica L.* extract showed a remarkable suppression in cell proliferation at a dose of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  according to the results of MTT staining after 24 hours, and this decrease was statistically significant (Figure 1A). When the cell morphology between the groups was evaluated, it was observed that the cells were lysed and the number of cells decreased at a dose of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  compared to the cells treated with negative and DMSO (X20) (Figure 1B). According to the results of Annexin V/PI staining that we had conducted to determine its effect on cell death, it was found that cells died in a plant extract at a dose of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (live: 5.69%; early apoptotic: 5.8%; late apoptotic: 42.76%; necrotic: 45.75%) (Figure 1C). According to the result of Propidium Iodide (PI) staining that we had performed to determine the effect of *Urtica dioica L.* extract on the cell cycle, it was observed that the cells were arrested in the G0/G1 phase (70.2%) at a dose of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and the cell division was slowed down (Figure 1D). According to the results of JC-1 staining that we had done to determine the effect of HL-60 cells on mitochondrial membrane potential, the mortality rate was found to be 18.9% and that was due to organelle loss at a dose of 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (Figure 1E).



**Figure 1.** Effect of *Urtica dioica* L. extract on HL-60 cell line.

**A.** Graph of changing cell viability as a result of *Urtica dioica* L. extract application to HL-60 cells (Negative; DMSO (used during dissolution of the extract and its ratio in the extract was adjusted as 1/1000); 50 and 100µg/ml *Urtica dioica* L. extract). **B.** Changing cell morphological image after substance administration (X20). **C.** Annexin V/PI staining result after treatment of *Urtica dioica* L. extract. **D.** PI staining result showing the effect of *Urtica dioica* L. extract on cell division. **E.** JC-1 staining result showing mitochondrial membrane potential change. **F.** Graph showing the expression levels of genes involved in the apoptotic pathway and cell division check points. **G.** Measurement plots of NO levels after treatment of *Urtica dioica* L. extract.

It has to be noted that P53 expression which is considered as a DNA damage marker and cell cycle checkpoint, has been found to be increased. In addition, the increase in pro-apoptotic BAX gene expression and the decrease in anti-apoptotic BCL-2 gene expression were determined as an improvement that apoptosis was triggered in the cell. It was also found that the expression of the apoptotic cascade regulator of CAS-3, 8 and 9 genes was increased. The increase in P27 gene expression working with P53 at the cell division and control point indicates that apoptosis is triggered by halting cell division in the presence of DNA damage. NF- $\kappa$ B prevents cell death which is caused by tumor necrosis factor (TNF) and the other genotoxic attacks by directly inducing anti-apoptotic target genes. According to the results of our study, the decrease in BCL-2 and NF- $\kappa$ B gene expressions leads to make cell death to be markedly observed moreover the increase in PTEN expression confirms these results.

BECLIN1 and BCL-2 expression levels play a role in controlling the mechanism that regulates the change in cell death pathway type I and II. The BECLIN1 level was responsible for the decrease that occurred in cells as cancerous and the poor prognosis of the cancer. It was also noted that BECLIN1 and LC3 expressions were increased in HL-60 cells treated with *Urtica dioica L.* extract and BCL-2 expression was decreased (Figure 1F). After the treatment of *Urtica dioica L.* extract, Nitric oxide (NO) level was found to be increased significantly at the effective dose (Figure 1G).

## Discussion

Cancer has been described as the disease of the 21st century with a few effective treatment options. The most commonly used treatment methods, chemotherapy; radiotherapy, hormone therapy, surgical treatments and most recently, nanotechnology-based applications and gene silencing methods are found to be used (13). The inadequacy and side effects of these used treatment methods have paved the way for the development of alternative treatment strategies. In particular, there is a need for a specific anti-cancer treatment tool that will effectively halt the initiation and progression of cancer, with few side effects and high cytotoxicity (14). As a traditional treatment method, herbal compounds are used in the production of modern anti-cancer drugs as well as being a valuable source producing agents that inhibit the proliferation of cancer cells (15, 16). The used herbal compounds (phytochemicals) in treatment of cancer consist of biologically active substances such as carotenoids, flavonoids, anthocyanins or terpenoids. These active substances are used today to extract chemical agents with important pharmacological effects. Some of the compounds that were obtained from plants and were used as neoplastic agents; irinotecan, vincristine, etoposide and paclitaxel (17). In general, the mechanism of action of these plant-based

chemicals works by controlling cell division, differentiation and regulating the apoptotic mechanism in cells whose structure is disrupted. In some of the recent carried out studies, the combined treatment method has been tried to obtain simultaneous treatment; It is aimed to increase the effectiveness of the treatment by using a traditional chemotherapeutic drug and a natural compound or two/more natural agents. Another objective for this method is to increase the sensitivity of cancer cells to chemotherapeutic drugs by targeting more than one metabolic pathway and reducing the development of resistance to anti-cancer drugs. A study was conducted by Mohammad et al. (2016) (18) they emphasized the importance of a combined approach and found that by combining *Urtica dioica L.* extract with paclitaxel reduces paclitaxel resistance in breast cancer cells, they sensitized the cells to the drug and increased the effectiveness of the neoplastic agent. In addition to the combined treatment proposition, only plant extract-based treatment strategies occupy a wide place in the literature. As a common result of the studies conducted in this field, it has been determined that herbal therapy can help preventing the development of cancer as well as positively affects the healing process by increasing the survival rate of patients (19).

In this study, we evaluated the effects of the water extract that was prepared using the leaves and stems of *Urtica dioica* plant targeting HL-60 cell proliferation and apoptotic mechanism. It has been determined that *Urtica dioica* plant has anticancer activity by studies conducted in different solvents and different cell lines. The first study conducted in this context was conducted by Nahata et al. in 2012. Anticancer activity experiments were carried out on 7 different cancer lines (PC-3, DU-145, A-549, MCF-7, IGR-OV-1, CoLo-205 and IMR-3) of the fraction prepared in 3 different solvents (petroleum ether, ethanolic, and aqueous) using *Urtica dioica* plant. As a result of the study, the anti-cancer activity of the *Urtica dioica L.* plant was not detected (20). In 2016, Mohammadi et al. in the study conducted by, MDA-MB-468 breast cancer cells were treated with *Urtica dioica* extract and paclitaxel formed in the cells, these two agents made the cells sensitive to the drug by reducing the drug resistance. Also it can lead to death of the cells by reducing cell proliferation (18). In 2017, Turk et al. In the study conducted by *Urtica dioica* root extract, the cytotoxic effect of the hemostatic agent (Ankaferd hemostat) that was prepared using five plants, it was conducted on melanoma cell line and it was shown that the drug had a negative effect on cell viability with increasing concentration and incubation time (21). In this study, we found that *Urtica dioica* water extract reduced HL-60 cell proliferation (100 $\mu$ g/mL) and altered morphologically (Figure 1A-B). According to Annexin V/PI staining results, we determined the rate of cell death as 48.56% compared to the negative group (Figure 1C).



These obtained results were compatible with the literature. According to a recent study, *Urtica dioica* L. methanol extract was found to induce apoptosis by exerting anti-proliferative effect in HCT-116 and HEPG-2 cells (22). As stated by the results of PI staining that were done to evaluate the effects on the cell cycle, we found that cell division was arrested in the G0/G1 phase (70.2%) (Figure 1D). We tested the effect on mitochondrial membrane potential using the JC-1 staining method and found that 18.9% of the mitochondrial membrane structure was disrupted in the group to which we applied the extract (Figure 1E). We tested the effects of these obtained data by flow cytometry method on apoptotic mediator genes with RT-PCR method. It was found that the expression of the BAX gene was increased. BAX gene is one of the apoptotic pathway mediator genes, a member of the impaired mitochondrial membrane marker (23) and pro-apoptotic gene family. Additionally, the expression of the anti-apoptotic gene BCL-2 was decreased significantly (rate of increase and decrease was evaluated on the basis of the two multiples and expressed fold change). The markedly increased P53 expression indicates the presence of DNA damage, meanwhile the increase in CAS-3, 8 and 9 expressions indicate that the apoptosis pathway of the cells is triggered. The increase in both the expression of PTEN (24) and a tumor suppressor gene (that regulates cellular metabolism, growth and survival mechanisms), indicates a decrease in cell proliferation and this result is correlated with cell cycle analyses. NF- $\kappa$ B prevents cell death caused by tumor necrosis factor (TNF) and other genotoxic attacks by directly inducing anti-apoptotic target genes (25). According to the results of our study, it was found that the decrease in BCL-2 and NF- $\kappa$ B gene expressions caused cell death and we emphasized the accuracy of these results by increasing PTEN gene expression. The cyclin-dependent kinase inhibitor P27 (KIP1) is a factor that inhibits cell cycle progression using specific molecular mechanisms. It also works in combination with P53 in the regulation of cell differentiation and apoptosis (26). In our study, we found that by increasing (P27) in correlation with P53, they have an inhibitory effect on cell division in the presence of DNA damage. BECLIN1 and BCL-2 expression levels play a role in the mechanism regulating autophagic-apoptotic change (27, 28). In addition, the decrease in BECLIN1 level has been associated with cancer pathogenesis and poor prognosis (29, 30). It was found that BECLIN1 and LC3 expressions were increased in HL-60 cells treated with *Urtica dioica* L. extract and BCL-2 expression, was decreased (Figure 1F). Nitric oxide (NO) is a free radical gas with complex and pleiotropic biological activity that plays a key role in various physiological and pathological processes (31, 32). It has been stated that unregulated NO synthesis (Figure 1G) contributes to the pathophysiology of many diseases, including cancer (33). The scarcity or abundance of NO in cancer cells is a com-

plex process in which pro-apoptotic gene activation or inactivation occurs in cells (32, 34, 35).

### Conclusions

In our study, the NO increases in HL-60 cells treated with *Urtica dioica* L. extract which caused a series of apoptotic gene activation. Our findings support this output. The increased apoptotic cell percentage, increase in cell involvement in the G0/G1 phase, increase in the expression of genes involved in the P53-CASPASE cascade, and decrease in NF- $\kappa$ B, BCL-2 gene expressions are considered be to perceivable evidence that triggers apoptosis by increasing NO levels.

**Abbreviations:** APL: Acute Promyelocytic Leukemia; AML: Acute Myeloid Leukemia; ATRA: All-Trans Retinoic Acid; HL 60: Human Promyelocytic Leukemia Cell Line

**Ethical Approval:** This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by the any of the authors.

### Author Contributions:

Concept: E.T., I.K., K.S.

Literature Review: E.T.

Design : E.T., I.K.

Data acquisition: E.T., O.Y., Y.A

Analysis and interpretation: E.T.

Writing manuscript: E.T.

Critical revision of manuscript: E.T.

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

### References

- Jalili M, Salehzadeh-Yazdi A, Mohammadi S, Yaghmaie M, Ghavamzadeh A, and Alimoghaddam K. Meta-Analysis of Gene Expression Profiles in Acute Promyelocytic Leukemia Reveals Involved Pathways. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017; 11(1): 1-12.
- Ohno R, Asou N, and Ohnishi K. Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia.* 2003; 17(8): 1454-63.
- Lo-Coco F and Hasan SK. Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014; 27(1): 3-9.
- Mohammadi A, Mansoori B, Aghapour M, Shirjang S, Nami S, Baradaran B. The *Urtica dioica* extract enhances sensitivity of paclitaxel drug to MDA-MB-468 breast cancer cells. *Biomed Pharmacother.* 2016; 83: 835-42.
- Mohammadi A, Mansoori B, Aghapour M, Baradaran B. *Urtica dioica* dichloromethane extract induce apoptosis from intrinsic pathway on human prostate cancer cells (PC3). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016; 62(3): 78-83.
- Mohammadi A, Mansoori B, Goldar S, Shanebandi D, Khazeh V, Mohammadnejad L, et al. Effects of *Urtica dioica* dichloromethane extract on cell apoptosis and related gene expression in human breast cancer cell line (MDA-MB-468). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016; 62(2): 62-7.
- Bnouham M, Merhfour FZ, Ziyat A, Aziz M, Legssyer A, Mekhfi H. Antidiabetic effect of some medicinal plants of Orien-

tal Morocco in neonatal non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. *Hum Exp Toxicol*. 2010; 29(10): 865-71.

8. El Haouari M, Bnouham M, Bendahou M, Aziz M, Ziyat A, Legssyer A, et al. Inhibition of rat platelet aggregation by *Urtica dioica* leaves extracts. *Phytother Res*. 2006; 20(7): 568-72.

9. Konrad L, Muller HH, Lenz C, Laubinger H, Aumuller G, Lichius JJ. Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urtica dioica*) extract. *Planta Med*. 2000; 66(1): 44-7.

10. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I, et al. Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. *J Ethnopharmacol*. 2002; 81(1): 105-9.

11. Mansoori B, Mohammadi A, Shir Jang S, Baradaran B. Mechanisms of immune system activation in mammals by small interfering RNA (siRNA). *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2016; 44(7): 1589-96.

12. Mansoori B, Sandoghchian Shotorbani S, and Baradaran B. RNA interference and its role in cancer therapy. *Adv Pharm Bull*. 2014; 4(4): 313-21.

13. Roy P, Saikia B. Cancer and cure: a critical analysis. *Indian journal of cancer*. 2016; 53(3): 441.

14. Esposito S, Bianco A, Russo R, Di Maro A, Isernia C, Pedone PV. Therapeutic perspectives of molecules from *Urtica dioica* extracts for cancer treatment. *Molecules*. 2019; 24(15): 2753.

15. Demiryürek AT, Saracaloglu A, Temiz E, Demiryürek S, Sener B. Investigation of the Apoptotic Effects of *Pistacia vera* Nut Skin Methanol Extract on Human Gastric Cancer Cell Line HGC-27. in *Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings*. 2018.

16. Yumrutaş Ö, Pehlivan M, Güven C, Bozgeyik I, Bozgeyik E, Yumrutaş P, et al. Investigation of cytotoxic effect of *salvia pilifera* extracts and synthetic chlorogenic and caffeic acids on DU145 prostate cancer cells line. *Tarim ve Doga Dergisi*. 2018; 21(2): 141.

17. Nobili S, Lippi D, Witort E, Donnini M, Bausi L, Mini E, et al. Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacological research*. 2009; 59(6): 365-78.

18. Mohammadi A, Mansoori B, Aghapour M, Shirjang S, Nami S, Baradaran B. The *Urtica dioica* extract enhances sensitivity of paclitaxel drug to MDA-MB-468 breast cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016; 83: 835-42.

19. Rejhová A, Opatková A, Čumová A, Slíva D, Vodička P. Natural compounds and combination therapy in colorectal cancer treatment. *European journal of medicinal chemistry*. 2018; 144: 582-94.

20. Nahata A, Saxena A, Suri N, Saxena AK, Dixit VK. *Sphaeranthus indicus* induces apoptosis through mitochondrial-dependent pathway in HL-60 cells and exerts cytotoxic potential on several human cancer cell lines. *Integrative cancer therapies*. 2013; 12(3): 236-47.

21. Turk S, Malkan UY, Ghasemi M, Hocaoglu H, Mutlu D, Gunes G, et al. Growth inhibitory activity of Ankaferd hemostat on primary melanoma cells and cell lines. *SAGE open medicine*. 2017; 5: 205.

22. Kardan M, Rafiei A, Golpour M, Ebrahimzadeh MA, Akhavan-Niaki H, Fattahi S. *Urtica dioica* Extract Inhibits Cell Proliferation and Induces Apoptosis in HepG2 and HTC116 as Gastrointestinal Cancer Cell Lines. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2020; 20(8): 963-69.

23. Bock FJ, Tait SW. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2020; 21(2):

85-100.

24. Chen C-Y, Chen J, He L, Stiles BL. PTEN: tumor suppressor and metabolic regulator. *Frontiers in endocrinology*. 2018; 9: 338.

25. Mercogliano MF, Bruni S, Elizalde PV, Schillaci R. Tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade: an opportunity to tackle breast Cancer. *Frontiers in oncology*. 2020; 10(1):12-17.

26. Abbastabar M, Kheyrollah M, Azizian K, Bagherlou N, Tehrani SS, Maniati M, et al. Multiple functions of p27 in cell cycle, apoptosis, epigenetic modification and transcriptional regulation for the control of cell growth: a double-edged sword protein. *DNA repair*. 2018; 69: 63-72.

27. Marquez RT, Xu L. Bcl-2: Beclin 1 complex: multiple, mechanisms regulating autophagy/apoptosis toggle switch. *American journal of cancer research*. 2012; 2(2): 214.

28. Bostancıoğlu M. An update on the interactions between Alzheimer's disease, autophagy and inflammation. *Gene*. 2019; 705: 157-66.

29. Mutlu H, Mutlu S, Bostancıoğlu M. Profiling of Autophagy-Associated microRNAs in the Osteosarcoma Cell Line of U2OS. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2020; 2021(21): 1-7.

30. Liu C, Xu P, Chen D, Fan X, Xu Y, Li M, et al. Roles of autophagy-related genes Beclin-1 and LC3 in the development and progression of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Biomedical reports*. 2013; 1(6): 855-60.

31. Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, Gadail AR, and Joshi V. Nitric oxide and cancer: a review. *World journal of surgical oncology*. 2013; 11(1): 1-11.

32. Olson SY, Garbán HJ. Regulation of apoptosis-related genes by nitric oxide in cancer. *Nitric Oxide*. 2008; 19(2): 170-76.

33. Harada K, Kawaguchi S-I, Tomitaro O, Yoshida H, and Sato M. Overexpression of iNOS gene suppresses the tumorigenicity and metastasis of oral cancer cells. *in vivo*. 2004; 18(4): 449-55.

34. Weiming X, Liu LZ, Loizidou M, Ahmed M, Charles IG. The role of nitric oxide in cancer. *Cell research*. 2002; 12(5): 311-20.

35. Kim HH, Kim K. Enhancement of TNF- $\alpha$ -mediated cell death in vascular smooth muscle cells through cytochrome c-independent pathway by the proteasome inhibitor. *FEBS letters*. 2003; 535(1-3): 190-94.

## Effects of Prenatal Education and Type Of Delivery On Stress Axes

### Stres Aksı Üzerine Doğum Tipi ve Prenatal Eğitimin Etkileri

Cihat UÇAR<sup>1</sup>, Mehmet BÜLBÜL<sup>2</sup>, Sedat YILDIZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Adiyaman, Turkey

<sup>2</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, University of Karabük, 78000 Karabük, Turkey

<sup>3</sup> Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Inonu, Malatya, Turkey

**Background:** Training received during pregnancy may alter the prenatal stress level. The purpose of this study was to investigate the effects of prenatal education on the stress axis of the body, namely the hypothalamo-pituitary adrenal axis (HPA) and autonomic nervous system (ANS) in different delivery types (vaginal or caesarean section).

**Materials and Methods:** In this prospective study, women who were going to have caesarean or vaginal delivery were compared in terms of whether they undertook prenatal education (PNE) in pregnancy school or not. Among those of women having PNE, twenty women had caesarean delivery and, therefore, the number of women in other groups was decided accordingly. As a result, a total of 4 groups were formed as follows: women having PNE/caesarean delivery (n=20), having PNE/vaginal delivery (n=20), not having PNE/having caesarean delivery (n=20) and not having PNE/having vaginal delivery (n=20). In these women, the prenatal HPA and ANS activities were measured non-invasively with saliva cortisol and heart rate variability (HRV), respectively. HRV was measured by 5-min electrocardiogram recording and time- and frequency-domains parameters were calculated.

**Results:** The (PNE) did not affect the prenatal cortisol and HRV parameters in none of the delivery types (vaginal and caesarean) ( $p>0.05$ ). HRV parameters were higher in women having vaginal delivery than those of caesarean delivery ( $P<0.05$ ). No correlations were observed between the cortisol and HRV parameters ( $P>0.05$ ).

**Conclusion:** The prenatal education had no effect on HPA and ANS; however, the delivery type altered the HRV parameters. Saliva cortisol and HRV may be useful parameters in terms of examining the physiology of the birth process

**Key Words:** Cortisol, Heart rate variability, Prenatal education, Vaginal delivery, Caesarean delivery

#### ÖZ.

**Amaç:** Gebelik döneminde alınan eğitim doğum öncesi stres seviyesini değiştirebilir. Bu çalışmanın amacı, prenatal eğitimin farklı doğum tiplerinde (vajinal veya sezaryen), vücudun stres aksı üzerine yani hipotalamo-hipofiz adrenal aks (HPA) ve otonom sinir sistemi (ANS) üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Bu prospektif çalışmada sezaryen veya vajinal doğum yapacak kadınlar gebelik okulu doğum öncesi eğitim (PNE) alıp almamaları açısından karşılaştırıldı. PNE'si olan kadınlardan yirmisi sezaryen ile doğum yapmış ve bu nedenle diğer gruplardaki kadın sayısı buna göre kararlaştırılmıştır. Sonuç olarak toplam 4 grup şu şekilde oluştu: PNE/sezaryen doğum yapanlar (n=20), PNE/vajinal doğum yapanlar (n=20), prenatal eğitim almayan/sezaryen doğum yapanlar (n=20) ve prenatal eğitim almayan/vajinal doğum yapanlar (n=20). Bu kadınlarda doğum öncesi HPA ve ANS aktiviteleri, sırasıyla tükürük kortizolü ve kalp hızı değişkenliği (HRV) ile non invazif ölçüldü. HRV, 5 dakikalık elektrokardiyogram kaydı ile ölçüldü ve zaman-bağımlı ve frekans bağımlı parametreler hesaplandı.

**Bulgular:** Prenatal eğitim (PNE) her iki doğum tipinde (vajinal ve sezaryen) doğum öncesi kortizol ve HRV parametrelerini etkilememiştir ( $p>0.05$ ). HRV parametreleri vajinal doğum yapanlarda sezaryen doğum yapanlardan daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Kortizol ve HRV parametreleri arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Prenatal eğitimin HPA ve ANS etkisi olmamıştır fakat doğum tipi HRV parametrelerini değiştirmiştir. Tükürük kortizolü ve HRV, doğum sürecinin fizyolojisini incelemek açısından yararlı parametreler olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kortizol, Kalp hızı değişkenliği, Prenatal eğitim, Vajinal doğum, Sezaryen doğum

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Cihat UÇAR

Adiyaman University  
Faculty of Medicine  
Department of Physiology  
Adiyaman, Turkey

e-Mail: ucarcht@gmail.com

Received / Geliş tarihi:  
07.10.2021

Accepted / Kabul tarihi:  
14.12.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1005965

## Introduction

Pregnancy is a period in which physiological, psychological and social changes occur in woman's life (1). The woman needs to adapt to the changes occurring in this period. Despite the adaptation, pregnancy is a stressful period for women. Especially for mothers who have their first pregnancy, the pregnancy process and birth are terrifying and worrisome events (1). Therefore, the support and education to be provided to pregnant women are crucial. To pregnant women at the pregnant school; training was provided to enable them to have knowledge and skills on pregnancy, pregnancy exercise and yoga, labor, baby care, breastfeeding, newborn health, puerperium, postpartum exercises and yoga, and family planning. The education to be provided to pregnant women during the prenatal period has several positive effects. It is reported that the education has a positive effect on the relationship between couples, increases the health consciousness in pregnant women and provides information especially about the pregnancy process and birth. For that purpose, informing classes are opened for pregnant women in Turkey and in the world. With the education provided in these classes for pregnant women, it is aimed to enable expectant mothers to have information about subjects related to pregnancy and birth. However, it is not known how being informed of birth affects the stress response in pregnant women.

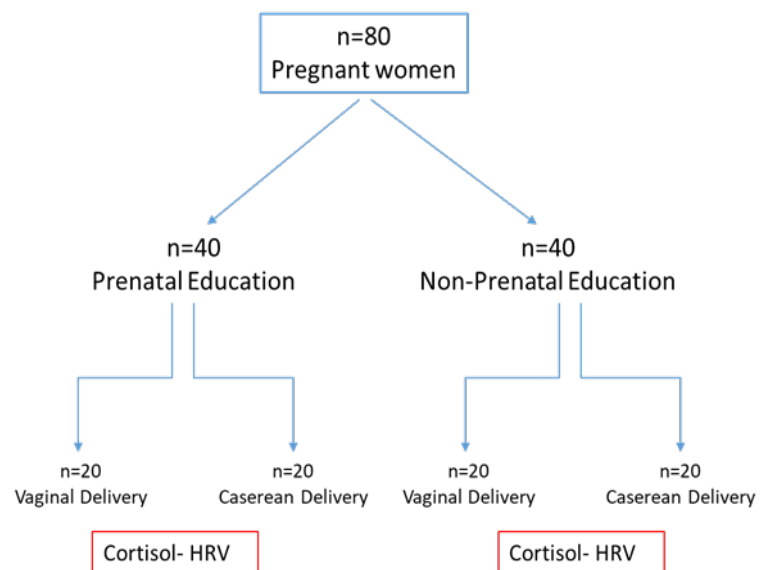
There are two main systems creating the stress response in humans. The first of these is the hypothalamo-pituitary adrenal axis (HPA) and the second one is the autonomic nervous system (ANS). Cortisol is released from the suprarenal gland as an end product of the HPA axis (3). Approximately 96% of cortisol is bound to the proteins in blood (4). Cortisol which is bound to the proteins is present in an inactive form. Free cortisol is its active form and it mixes with all bodily fluids (5). Especially cortisol which is available in saliva is commonly used in stress studies because it facilitates non-invasive measurement and is in an active form (5). For this reason, the saliva cortisol measurement is used in psychoneuroendocrinological studies (6). The other system activated by stress is the ANS. Its two divisions, i.e. sympathetic and parasympathetic nervous branches, accelerate or slow down the heart rate, respectively. Thus, in a healthy human, heart rate fluctuates over time due to competing activities of these two branches (7). Heart rate variability (HRV) is accepted as a non-invasive surrogate technic for determination of sympatho-vagal balance on the heart rate.

The purpose of the present study was to examine the effects of receiving education on cortisol and HRV in the pregnancy school.

## Materials and Methods

The study started after obtaining approval from Adiyaman University Non-invasive Clinical Trials Ethics Committee (Date:20/03/2019 Decision number: 2019/2-26). 80

pregnant women (prenatal education=40, non-prenatal education as control group=40) who had no known disease, were older than 18 years were included in the study. Those taking anxiolytics and antidepressants, receiving psychological support in any phase of pregnancy and having a high-risk pregnancy (such as hypertension, diabetes, fetal anomaly) were not included in the study. In this prospective study, women who were going to have caesarean or vaginal delivery were compared in terms of whether they undertook prenatal education (PNE) in pregnancy school or not. Among those of women having PNE, twenty women had caesarean delivery and, therefore, the number of women in other groups was decided accordingly. As a result, a total of 4 groups were formed as follows: women having PNE/caesarean delivery (n=20), having PNE/vaginal delivery (n=20), not having PNE/having caesarean delivery (n=20) and not having PNE/having vaginal delivery (n=20). In those who would have a vaginal delivery, a saliva sample was received to determine the HPA activity when the cervical openness was less than 2 cm and a 5-minute ECG record was received to determine the Autonomic Nervous System (ANS) activity. In those who would have a caesarean section, a saliva sample and ECG record were received when they were hospitalized in the service (before the application of anesthesia).(Figure 1)



**Figure 1.** Study Design

In order to collect saliva, 1.5 ml polypropylene tubes (İsolab) were used. Tags were put on the tubes and two samples were received from each participant before and after birth. The saliva collection process was conducted using the passive drool method (8). The participants did not consume any food-beverage and did not brush their teeth until 30 minutes before the saliva sample collection. The saliva samples collected were kept until being analyzed at -45 °C. Salivary cortisol analyses were carried ac-

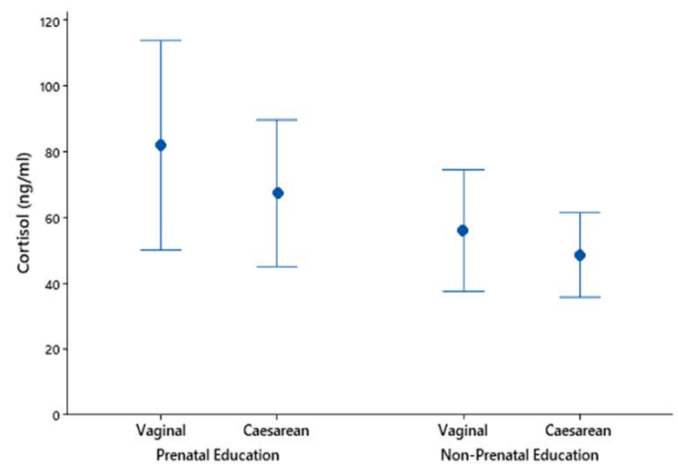
cording to Ozgocer et al. (9, 10). Briefly, 96-well microplates (Nunc, Denmark) were coated with cortisol-BSA (bovine serum albumin) overnight at 4 °C and blocked with 200 µl BSA (1%) for 2 h at 37 °C. The samples were thawed and centrifuged at 4000 g for 10 min before adding into the microplates. The supernatant obtained was diluted 3 times in assay buffer before using in the assay. Salivary samples and standards (0, 1, 5, 10, 20, 40, 100, 1000 ng/ml) were added in duplicate (40 µl) to the wells together with 40 µl diluted rabbit anti-cortisol antibodies. Plates were incubated 45 min at 37 °C, and were washed 5 times with wash buffer and 100 µl biotinylated goat-anti rabbit antibody was added. This was followed by incubation at 37 °C for 30 min. Plates were then washed 5 times with wash buffer. Streptavidin peroxidase (100 µl) was added and the plates were incubated for 15 min at 4 °C. Following washing 5 times with wash buffer, 150 µl substrate solution (tetramethyl benzidine) was added. Blue color formed was stopped by 50 µl sulphuric acid and plates were read by a plate-reader spectrophotometer (Biotek, Synergy HT, USA). Calibration curves were produced by using 4-parameters logistic regression curves (Gen5, Biotek, USA) and cortisol levels were quantified by using this curve. Minimum detection limit was 1 ng/ml and intra- and inter-assay coefficients of variations were 11.6 and 13.8 %, respectively. For HRV measurement a 5-min continuous ECG was recorded. ECG was recorded in supine positions with eyes open. Poly-Spectrum 8-E (Russia) was used for ECG record and a software program (Neurosoft, Ivanovo, Russia) provided with the same device was used to analyze heart rate variability (HRV) parameters. Time- and frequency-domain parameters of the HRV are calculated by the software. The most used time-domain variables are SDNN (standard deviation of normal-to-normal intervals), RMSSD (root mean square of successive differences) and pNN50 (normal-to-normal R-R intervals that differ by more than 50 ms) parameters. The most used frequency-domain variables are TP (total power), LF (low frequency), HF (high frequency), LF n.u (low frequency normalized units), HF n.u (high frequency normalized units) and LF/HF ratio. All of these parameters were included in the study. For the all statistical analyses, the Minitab program was used. For the statistical analysis, the General Linear Models 2x2 factorial design was employed. For the non-normally distributed data, the Box-Cox Transformation was applied (optimal  $\lambda$  transformation was conducted). The data were presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD). A p value of  $\leq 0.05$  was considered to be statistically significant.

## Results

Education in pregnancy school and delivery type did not affect pre-delivery cortisol concentration ( $p > 0.05$ , Figure 2). No interactions were observed in terms of cortisol levels ( $P > 0.05$ ).

HRV parameters were not affected by prenatal education

( $p > 0.05$ ) but they were affected by type of delivery ( $p < 0.05$ ). Type of delivery affected both time-domain (RMSSD, and pNN50) and frequency-domain parameters (LF, HF, and % HF;  $p < 0.05$ , Table 1). These parameters were higher in those of women who had vaginal delivery than those of women who had caesarean delivery ( $p < 0.05$ ). LF n. u was higher in those of women who had caesarean delivery than those of women who had vaginal delivery ( $p < 0.05$ ). No interactions were observed for time- and frequency-domain variables of HRV ( $p > 0.05$ ).



**Figure 2.** Cortisol levels in vaginal and caesarean delivery of prenatal education and non-prenatal education (mean  $\pm$  SD). Education in pregnancy school and delivery type did not affect pre-delivery cortisol concentration ( $p > 0.05$ ).

## Discussion

The pregnancy process and especially birth are accepted to be stressful situations. Receiving education on changes that occur throughout pregnancy contributes to going through this process more easily. Human body needs to activate the stress axes in order to cope with such stressful situations. The present study investigated the effect of education received during pregnancy (PNE) on the two main stress axes (HPA and ANS). The prenatal education did not affect the HPA and ANS system before birth; however, the delivery type affected the ANS rather than the HPA.

Although the prenatal education provided information about the pregnancy process, it did not affect the cortisol level before birth. Under normal circumstances cortisol is a hormone released as a reaction to stressful conditions and therefore the increase of its secretion is used as a stress indicator (11). In addition, this hormone has vital effects in terms of coping with the effects of stress (12). Increase of the cortisol secretion at the end of pregnancy may be necessary to start birth. Higher cortisol prepares both the mother and the infant to birth (13). In the present study, the prenatal education had no effect on the cortisol level. This is because increase of the cortisol before birth facilitates birth.

**Table 1.** HRV parameters in vaginal and cesarean delivery of prenatal education and non-prenatal education (mean  $\pm$  SD).

	GROUPS				P Values		
	Prenatal Education		Non-Prenatal Education		Education Status	Delivery Type	Interaction
	Vaginal	Caesarean	Vaginal	Caesarean			
HR (bpm)	90.09 $\pm$ 16.9	95.1 $\pm$ 11.4	90.4 $\pm$ 16.6	97.1 $\pm$ 14.5	0.954	0.175	0.899
RRNN (ms)	686 $\pm$ 125	638 $\pm$ 74	684 $\pm$ 125	630 $\pm$ 89	0.943	0.174	0.898
SDNN (ms)	48.6 $\pm$ 28.9	34.8 $\pm$ 8.4	54.1 $\pm$ 23.01	35.7 $\pm$ 13.9	0.371	0.037	0.463
RMSSD (ms)	37.7 $\pm$ 27.4	14.1 $\pm$ 7.02	41.9 $\pm$ 30.7	20.6 $\pm$ 10.9	0.874	<b>0.015</b>	0.668
pNN50 (%)	19.2 $\pm$ 22.4	1.14 $\pm$ 2.09	13.19	3.1 $\pm$ 3.5	0.327	<b>0.003</b>	0.377
TP (ms <sup>2</sup> )	3014 $\pm$ 2014	1263 $\pm$ 514	3004 $\pm$ 2364	1412 $\pm$ 1373	0.406	0.036	0.474
VLF (ms <sup>2</sup> )	1572 $\pm$ 2599	892 $\pm$ 489	1479 $\pm$ 903	950 $\pm$ 1150	0.351	0.113	0.413
LF (ms <sup>2</sup> )	627 $\pm$ 625	276 $\pm$ 196	915 $\pm$ 849	311 $\pm$ 215	0.415	<b>0.049</b>	0.546
HF (ms <sup>2</sup> )	815 $\pm$ 1013	95 $\pm$ 101	609 $\pm$ 708	150 $\pm$ 130	0.787	<b>0.029</b>	0.691
LF n.u	59.8 $\pm$ 21.8	79.3 $\pm$ 11.85	67.8 $\pm$ 19.1	71.6 $\pm$ 16.3	0.187	<b>0.044</b>	0.167
HF n.u	40.1 $\pm$ 21.8	20.7 $\pm$ 11.85	32.2 $\pm$ 19.1	28.4 $\pm$ 16.3	0.217	<b>0.066</b>	0.197
LF/HF	2.45 $\pm$ 2.22	6.4 $\pm$ 5.9	4.8 $\pm$ 5.6	6.3 $\pm$ 9.5	0.207	<b>0.066</b>	0.204
% VLF	54.4 $\pm$ 19.9	65.5 $\pm$ 24.4	56.7 $\pm$ 18.9	61.5 $\pm$ 19.7	0.703	0.276	0.682
% LF	24.5 $\pm$ 10.9	27.5 $\pm$ 21.5	28.4 $\pm$ 12.7	27.2 $\pm$ 16.2	0.725	0.888	0.834
% HF	21.1 $\pm$ 17.1	7.22 $\pm$ 5.89	14.9 $\pm$ 10.5	11.2 $\pm$ 6.88	0.213	<b>0.033</b>	0.188

SDNN (standard deviation of normal-to-normal intervals), RMSSD (root mean square of successive differences), pNN50 (normal-to-normal R-R intervals that differ by more than 50 ms), TP (total power), LF (low frequency), HF (high frequency), LF n.u (low frequency normalized units), HF n.u (high frequency normalized units) and LF/HF ratio.

Also in the present study the different type of delivery did not affect the prenatal cortisol concentration. Examining the literature we have encountered no study on the effects of prenatal education provided during pregnancy on the prenatal cortisol concentration. However, there are studies on the effects of delivery type on the prenatal cortisol concentration. In the studies, the cortisol concentration was found to be higher in those having a vaginal delivery compared to those having a caesarean section (14; 15). Examining these studies it is seen that there are differences with the present study in terms of materials-methods. The cortisol measurement was performed by drawing blood. Cortisol in blood is bound to globulin. In other words it is an inactive mode of cortisol (4). The procedure of drawing blood itself creates stress (white coat stress). In the present study, the saliva cortisol measurement was performed. Cortisol in saliva is not bound to globulin. In other words it is an active mode of cortisol in free form. Collection of saliva does not create white coat stress in the patient. Therefore the fact that the cortisol concentration was not affected by the type of delivery in

the present study might be associated with the aforementioned reasons.

In the present study, the prenatal education had no effect on the time-and-frequency-domain HRV parameters. However, the type of delivery altered the HRV parameters. The HRV parameters were lower in the women having a caesarean section; however, it is difficult to reveal the pathophysiological reasons and consequences of these changes. In the literature review we found no other study evaluating the effects of the birth process on HRV in women. When evaluating the data acquired from the present study, it is thought that the peripartum evaluation of HRV is physiologically important, because the HRV parameters dynamically change in the birth process. Likewise, explaining the reasons and consequences of these changes will provide important information to neurological evaluation of the birth process. As lower HRV is associated with bad health consequences, caesarean section is not recommended because HRV is low in women having a caesarean section. Uterus contractions during birth start the cardiovascular reflex (16; 17). Increase of uterus

contractions in those having a vaginal delivery might have increased the HRV parameters. These changes in HRV might have been caused by the anesthesia applied in caesarean section. However, the samples in the present study were collected prior to the anesthesia. Therefore it is a lower possibility that the changes were associated with anesthesia use.

In the present study, the prenatal education had no effect on HPA and ANS; however, the delivery type altered the HRV parameters. Saliva cortisol and HRV may be useful parameters for examining the physiology of the birth process.

**Ethical Approval:** Ethical approval for this study was obtained from Adiyaman University Clinical Research Ethical Committee (Date 20/03/2019 Decision number: 2019/2-26).

**Author Contributions:**

Concept: C.U., M.B., S.Y.

Literature Review: C.U.

Design : C.U., M.B., S.Y.

Data acquisition: C.U., M.B., S.Y.

Analysis and interpretation: C.U., M.B., S.Y.

Writing manuscript: C.U., M.B., S.Y.

Critical revision of manuscript: M.B., S.Y.

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## References

1. Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):141-8.
2. Cherek SJ, Giesbrecht GF, Metcalfe A, Ronksley PE, Malebranche ME. The effect of gestational period on the association between maternal prenatal salivary cortisol and birth weight: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;94:49-62.
3. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. 2020 Oct 17. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
4. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav*. 2007 Jan 30;90(1):43-53.
5. Kaushik A, Vasudev A, Arya SK, Pasha SK, Bhansali S. Recent advances in cortisol sensing technologies for point-of-care application. *Biosens Bioelectron*. 2014 Mar 15;53:499-512.
6. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(2):163-171.
7. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*. 2014 Sep 30;5:1040.
8. Uçar C, Özgöçer T, Yıldız S. Effects of late-night eating of easily-or slowly-digestible meals on sleep, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and autonomic nervous system in healthy young males. *Stress Health*. 2021;37(4):640-649.
9. Ozgocer T, Yildiz S, Uçar C. Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of cortisol in

human saliva. *J Immunoassay Immunochem*. 2017;38(2):147-164.

10. Ozgocer T, Ucar C, Yildiz S. Cortisol awakening response is blunted and pain perception is increased during menses in cyclic women. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;77:158-164.

11. Zhang H, Yao Z, Lin L, Sun X, Shi X, Zhang L. Early life stress predicts cortisol response to psychosocial stress in healthy young adults. *Psych J*. 2019;8(3):353-362.

12. Fogelman N, Canli T. Early life stress and cortisol: A meta-analysis. *Horm Behav*. 2018;98:63-76.

13. Benfield RD, Newton ER, Tanner CJ, Heitkemper MM. Cortisol as a biomarker of stress in term human labor: physiological and methodological issues. *Biol Res Nurs*. 2014;16(1):64-71.

14. Stjernholm YV, Nyberg A, Cardell M, Höybye C. Circulating maternal cortisol levels during vaginal delivery and elective caesarean section. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):267-71.

15. Kiriakopoulos N, Grigoriadis S, Maziotis E, Philippou A, Rapani A, Giannelou P, et al. Investigating Stress Response during Vaginal Delivery and Elective Cesarean Section through Assessment of Levels of Cortisol, Interleukin 6 (IL-6), Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1). *J Clin Med*. 2019 Jul 27;8(8):1112.

16. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):1003-8.

17. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016 Mar-Apr;27(2):89-94.

# Güneydoğu Anadolu Popülasyonunda Aksesuar Mental Foramen Prevalansının Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi İle Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of The Prevalence of Accessory Mental Foramen in Southeastern Anatolian Population By Cone Beam Computed Tomography

Nedim GÜNEŞ<sup>1</sup> , Mehmet GÜL<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı aksesuar mental foramenin Güneydoğu Anadolu popülasyonundaki prevalansının ve lokalizasyonunun Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ile retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif çalışmada, 2015-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na çeşitli nedenlerle başvuran 629 hastaya ait konik ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi ve 61 aksesuar mental foramen tespit edilen vaka; yaş, cinsiyet ve lokalizasyon açısından değerlendirildi. Mental foramen ve aksesuar mental foramen arasındaki ortalama mesafesi de hesaplandı ve tüm ölçümler istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Yapılan analizler sonucunda 629 hasta değerlendirildi. Bunlardan 61 tanesinde aksesuar mental foramen tespit edildi. Bunlardan 28 tanesi erkek hasta iken 33 tanesi kadın hastada belirlendi. 56 hastada unilateral aksesuar mental foramen tespit edilirken 5 hastada bilateral olarak tespit edildi. Cinsiyete göre yapılan karşılaştırma sonrasında erkeklerde ortalama değer 1,931 elde edilirken kadınlarda 1,91 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda aralarında anlamlı bir fark elde edilememiştir.

**Sonuç:** Yapılan değerlendirmeler sonucunda, cinsiyetin ve yaşın mental foramen ile aksesuar mental foramen arasında bulunan mesafeye etkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Daha kesin sonuçlar için daha fazla örneklem ile daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mental foramen, Aksesuar mental foramen, Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi

### Abstract

**Background:** This study aims to retrospectively evaluate the prevalence and localization of the accessory mental foramen in the Southeastern Anatolian population using Cone-Beam Computed Tomography.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, cone beam computed tomography images of 629 patients who applied to Dicle University Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery between 2015 and 2020 for various reasons were retrospectively evaluated and 61 accessory mental foramen fixations were made. The reported case; Age, gender, and localization were evaluated. The mean distance between the mental foramen and the accessory mental foramen was also calculated, and all measurements were then statistically analyzed.

**Results:** As a result of the analysis, 629 patients were evaluated. AMF was detected in 61 of them. While 28 of them were male patients, 33 of them were determined in female patients. While unilateral accessory mental foramen was detected in 56 patients, it was detected bilaterally in 5 patients. After the comparison made by gender, the mean value was found to be 1.931 for men, while this value was found to be 1.91 for women. As a result of the statistical analysis, no significant difference was found between them.

**Conclusions:** As a result of the evaluations, we think that gender and age do not affect the distance between the mental foramen and the accessory mental foramen. Larger studies with larger samples are required for more precise results.

**Keywords:** Mental foramen, Accessory mental foramen, Cone beam computed tomography

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

**Dr. Mehmet GÜL**

Harran Üniversitesi,  
Diş Hekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji Anabilim Dalı,  
Şanlıurfa, Türkiye

E-mail: m.gul3838@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 23.08.2021

Kabul tarihi / Accepted: 26.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.986197



## Giriş

Mental foramen, alt çene alveolar sinirin bir dalı olan mental sinir gibi sinir uçlarının ve bunlara karşılık gelen arter ve damarların ortaya çıktığı mandibulanın vestibüler kısmındaki iki taraflı bir açıklıktır. Mental foramenden geçtikten sonra mental sinir, çene ve alt dudakın derisini innerve eden üç dala ayrılır (1-6). Genel olarak mental foramen alt premolarlar arasında yer alır (3-8). Mental sinir bloğu gibi anestezi tekniklerinde referans olarak kullanılır. Diş hekimliğinde bu yapının önemi esas olarak dental implantların konumlandırılması ve bu bölgedeki diğer cerrahi işlemlerle ilgilidir. Aksesuar mental foramen mevcut olduğunda özel dikkat gösterilmelidir (5,9).

Alt çene alveolar sinir ve dalları, alt dişlerin ve komşu yapıların hassasiyetinden sorumludur. Mandibula foramende seyrine başlayan, mental foramende dışa doğru uzanan anatomik bir mandibular yapı olan mandibular kanal boyunca intraosseöz bir seyir göstermektedir (10). Mandibular kanal kemik içinde daha lingual bir pozisyonda yer almaktadır. Birinci moların mezial yüzeyine ulaşana kadar seyrederek, burada mental foramenlere ulaşarak bukkalden çıkış yapar (11). Ancak mental foramen oluşumu sırasında, foramina, aksesuar kanallar ve bifurkasyonlar gibi anatomik varyasyonlar nedeniyle seyirinde değişikliklere uğrayabilir (12). Bu anatomik varyasyonların tanımlanması çok önemlidir, çünkü bunların varlığı, bazı durumlarda inferior alveolar sinirin anestezisinde başarısızlık (4), hatta cerrahi bir prosedür sırasında vasküler -sinir demetinde tehlike oluşturarak hemoroji yapma olasılığı ortaya çıkabilmektedir. vasküler-sinir demetini tehlikeye atarak kanamaya neden olma olasılığını ortaya çıkabilmektedir (13,14).

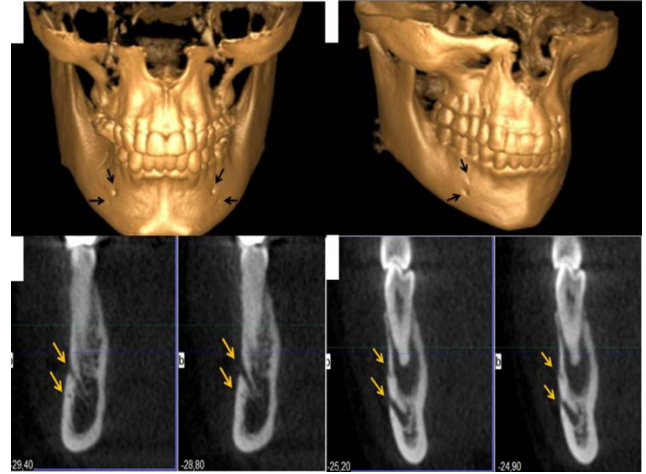
İki boyutlu radyograflar dental alanda en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir, ancak intraoral ve rotasyonel panoramik radyografi (PAN) görüntüleri genellikle mental foramen (MF) alanındaki anatomik varyasyonları gösterememektedir (5). Al-Khateeb ve ark. (15), PAN kullanarak önemli ölçüde AMF varlığını tespit ettiği bildirilmiştir; bununla birlikte, Toh ve ark. (16), boyutlarının 1.0 mm'den küçük olması nedeniyle genellikle ağız içi ve PAN radyografileri ile AMF tanımlamasının zor olduğunu savunmuştur. Özellikle, konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT), maksillofasial bölgedeki kemik işaretlerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesine ve AMF'nin cerrahi öncesi tespiti için yeterli çözünürlük sağladığı bildirilmiştir (14,17).

Bu çalışmanın amacı aksesuar mental foramenin Güneydoğu Anadolu popülasyonundaki prevalansının ve lokalizasyonunun, Konik Işınli Bilgisayarlı Tomografi ile retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

## Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışmada, 2015-2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na çeşitli nedenlerle başvuran 629 hastaya ait konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi ve 61 aksesuar mental foramen

tespit edilen vakaların yaş, cinsiyet ve lokalizasyon açısından değerlendirildi. Mental foramen (MF) ve aksesuar mental foramen (AMF) arasındaki ortalama mesafesi de hesaplandı ve tüm ölçümler istatistiksel olarak analiz edildi. Görüntüler I-CAT Vision (Imaging Sciences International, Hatfield, PA, USA) programı ile 0,2 mm'lik kesit kalınlığında aksiyal, sagittal ve koronal kesitler incelenerek iki araştırmacı (M.G and N.D.) tarafından değerlendirildi (Şekil 1).



**Şekil 1 .** Aksesuar mental foramen ve mental foramenlerin farklı hastalarda tomografi görüntüleri

Görüntülerde mental foramen bölgesi incelenip ekstra aksesuar mental foramen varlığı araştırıldı. Mandibular kanal ile devamlılık olmaksızın bukkal açıklıklar aksesuar mental foramen olarak kabul edilmedi. Tanımlanan bukkal açıklıkların en büyüğü mental foramen olarak kabul edildi. Aksesuar mental foramenin prevalansı; cinsiyet, yaş ve bilateral/unilateral bulunmalarına göre belirlendi. Yaş, 6 farklı grup içinde kategorize edilip değerlendirildi (18-25 yaş, 26-33 yaş, 34-41 yaş, 42-49 yaş, 50-57 yaş, 58-65 yaş) ve hangi yaş gruplarında AMF'nin daha çok görüldüğü istatistiksel olarak belirlendi. Ayrıca MF ve AMF arasındaki mesafe de 0,2 mm'lik kesitlerde ölçüldü. İstatistiksel olarak değerlendirildi.

### Dahil edilme kriterleri

Çalışmada, 2015 Ocak- 2020 Kasım yılları arasında Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na çeşitli nedenlerle başvurmuş ve CBCT alınmış hastalar arasından mental foramen bölgesinin görüntüye girdiği; mandibulada mental bölgede gömülü diş, fraktür veya patoloji görülmeyen 18-60 yaş arasındaki asemptomatik olgular değerlendirilmeye alınmıştır.

### Çıkarılma kriterleri

18-60 yaş aralığı dışında hastalar, CBCT kesitlerinde mental foramen bölgesinin net çıkmadığı radyograflar, mental foramen (MF) bölgesinde gömülü diş olan hastalar, MF bölgesi ile ilgili cerrahi tedavi öyküsü bulunan hastalar, MF bölgesinde patolojik oluşumlar veya fraktür olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### İstatistik Analiz Yöntemleri

Bu çalışmada, elde edilen verilere ait, sürekli değişkenlerin için, normallik dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnow testi ile homojenliği ise Levene testi ile analiz edilmiştir. Bağımlı gruplara ait ortalamalar arası farkların karşılaştırılmasında parametrik analiz test koşulları gözetilerek, Bağımsız T testi, Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Kategorik değişkenlere (frekans, yüzde hesabı) ait istatistiksel değerlendirilmelerde Ki-kare( $\chi^2$ ) test analiz tekniklerinden yararlanılmıştır. İstatistik analiz testlerinde % 95' lik güven aralığı (CI) uygulanmış olup; tanımlayıcı istatistikler ve analizler R version 3.2.3 (2015-12-10), (Copyright (C) 2015 The R Foundation for Statistical Computing free software) bilgisayar paket programı kullanılarak yapılmıştır.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Yapılan analizler sonucunda 629 hasta değerlendirildi. Bunlardan 61 tanesinde AMF tespit edildi. Bunlardan 28 tanesi erkek hasta iken 33 tanesi kadın hasta belirlendi (Tablo 1). Yaşa göre yapılan sınıflamada hasta sayıları tablo 2'de gösterilmiştir. 56 hastada unilateral aksesuar mental foramen tespit edilirken 5 hastada bilateral olarak tespit edildi (Tablo 3).

**Tablo 1.** Cinsiyete göre aksesuar mental foramen'in görülme sıklığı

Cinsiyet	Görülme Sıklığı	Bulunma Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
Erkek	28	45,9	45,9
Kadın	33	54,1	100,0
Total	61	100,0	

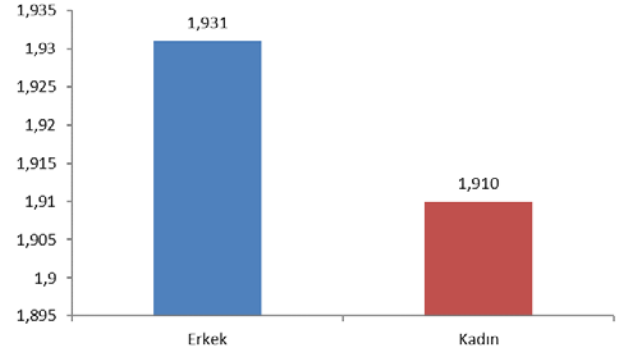
**Tablo 2.** Yaş gruplarına göre aksesuar mental foramen'in görülme sıklığı

Yaş	Görülme Sıklığı	Bulunma Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
18-25 Yaş	25	41,0	41,0
26-33 Yaş	8	13,1	54,1
34-41 Yaş	7	11,5	65,6
42-49 Yaş	6	9,8	75,4
50-57 Yaş	6	9,8	85,2
58-65 Yaş	9	14,8	100,0
Total	61	100,0	

Cinsiyete göre yapılan karşılaştırma sonrasında erkeklerde ortalama değer 1,931 elde edilirken kadınlarda 1,91 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda aralarında anlamlı bir fark elde edilmemiştir (Tablo 4, Şekil 2). Yaş gruplarına göre yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda p değeri 0,549 olarak elde edilmiş ve aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 5, Şekil 3).

**Tablo 3.** Aksesuar mental foramen'in tek taraflı ve çift taraflı görülme sıklığı

Bulunma Durumları	Görülme Sıklığı	Bulunma Yüzdesi	Kümülatif Yüzde
Unilateral	56	91,8	91,8
Bilateral	5	8,2	100,0
Total	61	100,0	

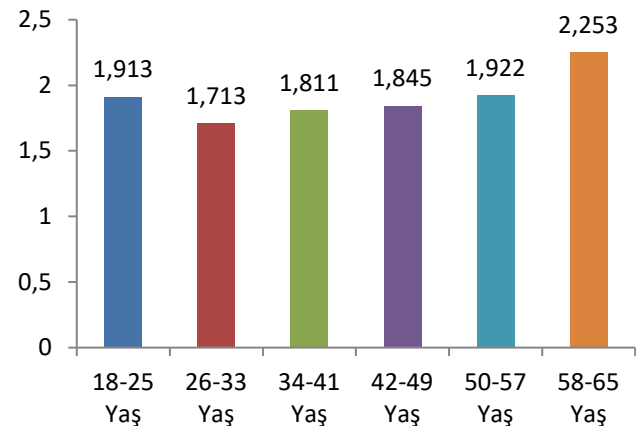


**Şekil 2.** Cinsiyete göre aksesuar mental foramen ve mental foramenlerin arası mesafenin ortalama değerleri

**Tablo 4.** Cinsiyetlere göre mental foramen ve aksesuar mental foramen arası mesafe ortalamalarının karşılaştırılması

Cinsiyet	n	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	p değeri
Erkek	28	1,931	0,552	0,104	0,894
Kadın	33	1,910	0,641	0,112	

n: hasta sayısı, cinsiyete göre mental foramen ve aksesuar mental foramen arası mesafe ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir değişime sahip değildir. ( $p=0,894$ )



**Şekil 3.** Yaş gruplarına göre aksesuar mental foramen ve mental foramenlerin arası mesafenin ortalama değerleri

**Tablo 5.** Yaş gruplarına göre mental foramen ve aksesuar mental foramen arası mesafe ortalamalarının karşılaştırılması

Yaş grupları	n	Ort.	SS	SH	Min.	Max.
18-25 Yaş	25	1,913	0,657	0,131	0,95	3,91
26-33 Yaş	8	1,713	0,637	0,225	0,97	3,11
34-41 Yaş	7	1,811	0,591	0,223	0,78	2,42
42-49 Yaş	6	1,845	0,481	0,196	1,08	2,55
50-57 Yaş	6	1,922	0,525	0,214	1,24	2,67
58-65 Yaş	9	2,253	0,511	0,170	1,50	3,01
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>1,920</b>	<b>0,597</b>	<b>0,076</b>	<b>0,78</b>	<b>3,91</b>

n: hasta sayısı , Yaş gruplarına göre mental foramen ve aksesuar mental foramen arası mesafe ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir değişime sahip değildir. (F=0,807 ; p=0,549), SS: Standart sapma, SH: Standart hata

### Tartışma

Katakami ve ark. (17), 150 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT) ile 17 AMF varlığını gözlemladiler ve bunların %59'u mental foramenlerin posteriorunda yer aldı. 157 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 9'u mental foramenlerin arkasında olmak üzere 15 AMF varlığı gösterilmiştir (14). Çalışmamızda, 629 hasta değerlendirildi ve 61 hastada aksesuar mental foramen tespit edildi.

Literatürde aksesuar mental foramenlerle ilgili bazı çalışmalar mevcuttur, ancak bunların çoğu kadavrada mandibular üzerinde yapılmıştır (1,18). Sawyer ve ark. (1) farklı etnik gruplar üzerinde antropolojik bir çalışma yürütmüş ve cinsiyet veya yaş için net bir tercih olmaksızın %1.5 ile %12.5 arasında aksesuar mental foramen sıklığı gözlemlenmiştir. Literatürde genel olarak, hemimandibulada sadece bir aksesuar mental foramen gözlemlenmiştir, fakat üç foramen varlığı da bildirilmiştir (18). Haas ve ark. (19) konuyla ilgili sistematik bir inceleme yapmış ve bulgularında CT ve CBTC'nin maksilomandibular bölge tanısında benzer sonuçlar verdiğini doğrulamışlardır; bununla birlikte, CBTC, CT ile karşılaştırıldığında, nispeten düşük radyasyon dozu, daha erişilebilir ekipman ve daha yüksek kaliteli kemik dokusu görüntüleri gibi bazı avantajlar sunar. Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda, CBTC görüntüleme sistemi tercih edilmiştir. Mandibular kanal seyir türlerinin yaygınlığındaki değişkenliğin gerekçesi olarak düşünülmesi gereken bir diğer faktör de araştırmalarda yer alan etnik grupların farklılığıdır. Mirbeiji ve ark. (20) İran popülasyonunu, Jung ve Cho (21) Kore popülasyonunu Almeida ve ark. ise Brezilya popülasyonunu incelenmiştir. Bu popülasyonların kraniyofasiyal büyüme paterni göz önüne alındığında, İranlıların ve Ortadoğu'nun diğer popülasyonlarının dikey anlamda bir kraniyofasiyal büyüme modeline sahip olma eğiliminde olduğu, Kore popülasyonunun yatay bir modele sahip olduğu ve Brezilya popülasyonunun melezleşmesi nedeniyle, karışık bir model ortaya çıkmıştır (22,23). Çalışmamızda, farklı toplumlarda farklı seyir izleyen mandibular kanal ve mental foramenin Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaşayan Türk popülasyonunda bulunan seyri değerlendirilmiştir.

Anterior döngü, mental foramen pozisyonuna göre inferior alveolar sinir bifurkasyonunun anterior ve inferior konumunun bir sonucu olarak oluşan ilmek şeklinde bir eğrilik ile karakterize edilir (24). Literatür, ön halkanın ortalama prevalansının %47.0 olduğunu ve bunun iki taraflı oluşumunu bildirmiştir (24). Vieira ve ark. (25) tarafında yapılan örneklemde prevalans hesaplanırken, sol tek taraflı patern (%59,1) baskın olmak üzere düşük bir yüzde (%10,2) gözlemlendiği bildirilmiştir. Tek taraflı patern durumlarında, Nascimento ve ark. (26) da sol taraf için bir tercih bulmuştur (%42,4). Sol taraftaki prevalans ve tercihteki bu varyasyona rağmen, literatürde anterior loop varlığı ile anatomik taraf, cinsiyet ve yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (27). Bizim çalışmamızda 61 vakanın %91,8'i tek taraflı olarak belirlenirken %8,2'lik kısmı ise çift taraflı aksesuar foramen tespit edilmiştir.

AMF varlığı önceki döngünün prevalansına göre daha düşük bir yüzde göstermektedir (28). Önceki çalışmalarda tespit edilen bulgulara benzer bir yüzdeyle, %7,9'luk bir prevalans bulunmaktadır. Benzer şekilde, literatürde aksesuar mental foramen varlığı ile anatomik taraf, cinsiyet ve yaş aralığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (25). Çalışmamızda, erkek ile kadın bireyler arasında aksesuar mental foramen ile mental foramen arasındaki mesafede anlamlı bir fark bulunamamıştır.

### Sonuç

Yapılan değerlendirmeler sonucunda, cinsiyetin ve yaşın mental foramen ile aksesuar mental foramen arasında bulunan mesafeye etkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Daha kesin sonuçlar için daha fazla örneklem ile daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

**Etik onam:** Çalışmanın etik kurul onayı Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından verilmiştir (Tarih:30.12.2020, Karar No: 2020-47).

### Yazar Katkıları:

Konsept: N.G., M.G.

Literatür Tarama: N.G., M.G.

Tasarım: N.G., M.G.

Veri toplama: N.G., M.G.

Analiz ve yorum: N.G., M.G.

Makale yazımı: N.G., M.G.

Eleştirel incelenmesi: N.G., M.G.

**Çıkar Çatışması:** Yok

**Finansal Destek:** Yok







### Kaynaklar

1. Sawyer DR, Kiely ML, Pyle MA. The frequency of accessory mental foramina in four ethnic groups. Arch Oral Biol 1998; 43: 417-20.
2. Vayvada H, Demirdover C, Yılmaz M, Barutcu A. An anatomic variation of the mental nerve and foramina: a case report. Clin Anat 2006; 19: 700-1.
3. Neves FS, Oliveira LS, Torres MG, Crusoé-Souza M, Oliveira C, Campos PS, et al. Accessory mental foramen: case report.

- RPG Rev Pós-Grad 2010; 17: 173-6.
4. Neves FS, Torres MG, Oliveira C, Campos PS, Crusoé-Rebello I. Lingual accessory mental foramen: a report of an extremely rare anatomical variation. *J Oral Sci* 2010; 52: 501-3.
  5. Imada TS, Fernandes LM, Centurion BS, de Oliveira-Santos C, Honório HM, Rubira-Bullen IR. Accessory mental foramina: prevalence, position and diameter assessed by cone-beam computed tomography and digital panoramic radiographs. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25: e94-9.
  6. Pancer B, Garaicoa-Pazmiño C, Bashutski JD. Accessory mandibular foramen during dental implant placement: case report and review of literature. *Implant Dent* 2014; 23: 116-24.
  7. da Silva Ramos Fernandes LM, Capelozza AL, Rubira-Bullen IR. Absence and hypoplasia of the mental foramen detected in CBCT images: a case report. *Surg Radiol Anat* 2011; 33: 731-4.
  8. Matsumoto K, Araki M, Honda K. Bilateral absence of the mental foramen detected by cone-beam computed tomography. *Oral Radiol* 2013; 29: 198-201.
  9. Balcioglu HA, Kocaelli H. Accessory mental foramen. *N Am J Med Sci* 2009; 1: 314-5.
  10. Iwanaga J, Saga T, Tabira Y, Nakamura M, Kitashima S, Watanabe K, Kusakawa J, Yamaki K. The clinical anatomy of accessory mental nerves and foramina. *Clin Anat*. 2015 Oct;28(7):848-56.
  11. Freitas GB, Silva AF, Morais LA, Silva MBF, Manhães LRC. Classification and prevalence of changes mandibular canal through examination of cone-beam computed tomography. *BJOMS* 2016; 16: 6–12.
  12. Andrade YDN, Araujo EBJ, Souza LMA, Groppo FC. Análise das variações anatômicas do canal da mandíbula encontradas em radiografias panorâmicas. *Rev Odontol UNESP* 2015; 44:31–36.
  13. Fu E, Peng M, Chiang CY, Tu HP, Lin YS, Shen EC. Bifid mandibular canals and the factors associated with their presence: a medical computed tomography evaluation in a Taiwanese population. *Clin Oral Implants Res*. 2014 Feb;25(2):e64-7.
  14. Naitoh M, Hiraiwa Y, Aimiya H, Gotoh K, Arijji E. Accessory mental foramen assessment using cone-beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Feb;107(2):289-94.
  15. Al-Khateeb T, Al-HadiHamasha A, Ababneh KT. Position of the mental foramen in a northern regional Jordanian population. *Surg Rad Anat*. 2007;29:231-7.
  16. Toh H, Kodama J, Yanagisako M, Ohmori T. Anatomical study of the accessory mental foramen and the distribution of its nerve. *Okajimas Folia Anat Jpn*. 1992;69:85-8.
  17. Katakami K, Mishima A, Shiozaki K, Shimoda S, Hamada Y, Kobayashi K. Characteristics of accessory mental foramina observed on limited cone-beam computed tomography images. *J Endod*. 2008;34:1441-5.
  18. Udhaya K, Saraladevi KV, Sridhar J. The morphometric analysis of the mental foramen in adult dry human mandibles: a study on the South Indian population. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 1547-51.
  19. Haas LF, Dutra K, Porporatti AL, Mezzomo LA, De Luca Canto G, Flores-Mir C, Corrêa M. Anatomical variations of mandibular canal detected by panoramic radiography and CT: a systematic review and meta-analysis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2016;45(2):20150310.
  20. Mirbeigi S, Kazemipoor M, Khojastepour L. Evaluation of the Course of the Inferior Alveolar Canal: The First CBCT Study in an Iranian Population. *Pol J Radiol*. 2016 Jul 19;81:338-41
  21. Jung YH, Cho BH. Radiographic evaluation of the course and visibility of the mandibular canal. *Imaging Sci Dent*. 2014 Dec;44(4):273-8.
  22. Almeida KCM, Raveli TB, Vieira CIV, Santos-Pinto AD, Raveli DB. Influence of the cranial base flexion on Class I, II and III malocclusions: a systematic review. *Dental Press J Orthod*. 2017 Sep-Oct;22(5):56-66.
  23. Mangla R, Singh N, Dua V, Padmanabhan P, Khanna M. Evaluation of mandibular morphology in different facial types. *Contemp Clin Dent*. 2011 Jul;2(3):200-6.
  24. Apostolakis D, Brown JE. The anterior loop of the inferior alveolar nerve: prevalence, measurement of its length and a recommendation for interforaminal implant installation based on cone beam CT imaging. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Sep;23(9):1022-30.
  25. Vieira CL, Veloso SDAR, Lopes FF. Location of the course of the mandibular canal, anterior loop and accessory mental foramen through cone-beam computed tomography. *Surg Radiol Anat*. 2018 Dec;40(12):1411-1417.
  26. do Nascimento EH, Dos Anjos Pontual ML, Dos Anjos Pontual A, da Cruz Perez DE, Figueiroa JN, Frazão MA, Ramos-Perez FM. Assessment of the anterior loop of the mandibular canal: A study using cone-beam computed tomography. *Imaging Sci Dent*. 2016 Jun;46(2):69-75.
  27. Worthington P. Injury to the inferior alveolar nerve during implant placement: a formula for protection of the patient and clinician. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004 Sep-Oct;19(5):731-4.
  28. Torres MG, Valverde Lde F, Vidal MT, Crusoé-Rebello IM. Accessory mental foramen: A rare anatomical variation detected by cone-beam computed tomography. *Imaging Sci Dent*. 2015 Mar;45(1):61-5.

## Factors Affecting The Change in Agatston Score in Follow Up Multislice Coronary Ct Angiograms

### Çok Kesitli Koroner Bt Anjiyografilerde Takipte Agatston Skorunun Değişimine Etki Eden Faktörler

Mustafa Aytek ŞİMŞEK<sup>1</sup> , Ayça TÜNER CABBAR<sup>1</sup> , Olcay ÖZVEREN<sup>1</sup> , Çiğdem KOCA<sup>1</sup> ,  
Erdal DURMUŞ<sup>1</sup> , Muzaffer DEĞERTEKİN<sup>1</sup> ,

<sup>1</sup> Yeditepe University School of Medicine Cardiology Department, İstanbul, TURKEY

**Background:** Coronary calcium shows the atherosclerosis burden in coronary arteries and is associated with adverse cardiac events. Agatston score is the most widely used scoring system to quantify coronary artery calcium. In this study, we aimed to establish the factors associated with the change in Agatston score in time.

**Materials and Methods:** Patients who underwent multiple coronary computerized tomographic angiographies and had Agatston score measurements were included in the study. The change of Agatston score was compared among cardiovascular risk groups. Linear regression model was formed to detect independent variables affecting the change in Agatston score.

**Results:** A total of 126 patients were included in the study. 63 patients had zero baseline Agatston score. Patients with hypertension, diabetes or previous coronary artery disease history had significantly higher Agatston score changes than those without. Age and previous coronary artery disease increased the risk of Agatston score increase over time whereas zero baseline Agatston score decreased the risk.

**Conclusions:** Age and previous coronary artery disease history are independent risk factors for the increase in Agatston score over time. Baseline Agatston score of zero decreases the risk of subsequent increase in Agatston score.

**Key Words:** Agatston score, Coronary artery calcium, Cardiovascular risk factor

#### Öz.

**Amaç:** Koroner kalsiyum skoru koroner arterlerdeki ateroskleroz yükünü gösterir ve olumsuz kardiyak olaylar ile ilişkilidir. Agatston skoru koroner arterlerdeki kalsifikasyonun sayısal değerlendirilmesi için en sık kullanılan skorlama sistemidir. Bu çalışmada zaman içerisinde Agatston skorundaki değişime etki eden faktörleri saptamayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Zaman içerisinde birden fazla koroner bilgisayarlı anjiyografi çekimi yapılmış ve Agatston skoru hesaplanmış hastalar çalışmaya alındı. Agatston skorundaki değişim farklı kardiyovasküler risk grupları içerisinde karşılaştırıldı. Agatston skorundaki değişime etki eden değişkenleri saptamak için doğrusal regresyon modeli oluşturuldu.

**Bulgular:** 126 hasta çalışmaya dahil edildi. 63 hastanın bazal Agatston skoru sıfırdı. Hipertansiyon, diyabet veya daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre Agatston skorundaki değişim anlamlı olarak daha fazlaydı. Yaş ve daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olması zaman içerisinde Agatston skorunda artış riskini arttırırken, bazal Agatston skorunun sıfır olması bu riski azaltmaktaydı.

**Sonuç:** Yaş ve daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olması Agatston skorunda zaman içerisinde artış için bağımsız risk faktörleridir. Bazal Agatston skorunun sıfır olması ise takipte Agatston skorunun artış riskini azaltmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Agatston skoru, Koroner arter kalsiyumu, Kardiyovasküler risk faktörü

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mustafa Aytek ŞİMŞEK

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi,

Yeditepe University Hospital  
Icerenkoy District Hastahane Street no:4  
Atasehir-Istanbul Turkey

E-mail: m.simsek@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 20.09.2021

Accepted / Kabul tarihi: 21.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.997349

*Bu yazının ön sonuçları 22-25 Ekim 2015 tarihlerinde Antalya'da düzenlenen 31. Türk Kardiyoloji Kongresi'nde poster olarak yayımlanmıştır.*

**Introduction**

The presence of coronary calcium is a marker of coronary atherosclerosis (1). The amount of coronary calcium shows the magnitude of coronary atherosclerosis burden. Coronary artery calcium (CAC) is also associated with adverse cardiovascular outcomes (2). There are several imaging techniques to establish CAC. The most widely used non-invasive method is computed tomography (CT) due to its rapidity, availability, and high sensitivity to detect calcium. Agatston score which is developed by Agatston et.al, uses the amount and maximal CT attenuation of the calcified lesions in coronary arteries to generate a score (3). Age and gender should be taken into consideration when interpreting the score. Current guidelines recommend using CAC evaluation to further adjust the preventive measures in asymptomatic patients with intermediate cardiovascular risk (4). In this study we aimed to determine factors related with the change in Agatston score in time in patients who had coronary CT imaging more than once.

**Materials and Methods**

**Selection of the participants**

Consecutive patients between January 2009 and December 2014 in a single center who had multiple coronary CT imagings and Agatston score calculations at least 12 months apart during follow up were included in the study. Demographical and clinical parameters were obtained from patient files and hospital recordings. Patients who had history of coronary bypass surgery, coronary artery stenting and chronic renal disease (glomerular filtration rate below 60 ml/min) were excluded. The study protocol was approved by local ethical committee (Yeditepe University Non-interventional Clinical Trials Ethics Committee 21/06/2021 -29).

**Calculation of Agatston score**

Multislice coronary CT angiographies were performed with 128 slice Philips Brilliance CT scanner. (Philips Healthcare, Netherlands). Agatston scores were calculated automatically by integrated software. All images were obtained electrocardiography (ECG) gated.

The baseline Agatston score was defined as the first Agatston score that was recorded and the final Agatston score was defined as the last Agatston score that was recorded in the database. The change of Agatston score was calculated by subtracting baseline Agatston score from final Agatston score

**Statistical analysis**

Continuous variables were expressed as median (25-75 quartiles) or mean ± standard deviation (SD), categorical variables were expressed as percentages. Categorical variables were compared by Chi square test and continuous variables were compared by Student T test or Mann Whitney U test. Normality analysis was done by Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk tests. Linear regression analysis was used to determine independent variables that affect the change in Agatston score. Regression model consisted of classical car-

diovascular risks (age, gender, hypertension, diabetes, hyperlipidemia) plus baseline Agatston score. Significance threshold was selected as p<0.05 in all analyses. All statistical analyses were made using IBM SPSS 21.0 statistics software.

**Results**

Demographical and clinical data of the study population were shown in Table 1. A total of 440 patients were screened. Fourteen patients were excluded due to lack of demographical data, and 300 patients with coronary stent or coronary artery bypass surgery were excluded due to inability of Agatston score calculation. Consequently, 126 patients were involved in the final analysis. Mean age was 53.21 ± 10.82 and majority of patients were male (81.7%). Median follow up was 36 (24-36.5) months. Baseline median Agatston score was 1.28 (0.28-53.11), final median Agatston score was 10.28 (8.50-118.50). The scatter plot of initial and final Agatston scores were shown in figure 1. The amount of change in Agatston score was 4 (4.35-49.38) and was statistically significant (p< 0.001).

**Table 1.** Characteristics of the study population

Demographical features	
Age (±SD)	53.21 ± 10.82
Gender-male n(%)	103 (81.7)
Cardiovascular risk factors n(%)	
HT	57 (45.2)
DM	24 (19.0)
HL	63 (50)
Smoking	53 (42.1)
Previous CAD	9 (7.1)
Agatston score (IQR)	
Initial	0.28 (53)*
Final	9.28 (118)*

\* Change in Agatston score during follow up was statistically significant (p<0.001) (CAD: coronary artery disease, DM: diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia, HT: hypertension)

Sixty-three patients (50%) had zero initial Agatston score. Patients with baseline Agatston score of zero had similar cardiovascular risk factors as patients with baseline Agatston score greater than zero (Table 2).

**Table 2.** Subgroup analysis according to cardiovascular risks between patients with zero initial Agatston score and patients with initial Agatston score >0

Risk factors	Initial Agatston score = 0	Initial Agatston score >0	P value
	n:63 (50)	n:63 (50)	
Age	51.31 ± 6.76	48.32 ± 8.90	0.265
Gender-male	50 (79.4)	53 (84.1)	0.645
HT	29 (46.0)	28 (44.4)	1.000
HL	29 (46.0)	34 (54.0)	0.476
Smoking	30 (47.6)	23 (36.5)	0.279
Previous CAD	2 (3.2)	7 (11.1)	0.164

(CAD: coronary artery disease, DM: diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia, HT: hypertension)

**Table 3.** Initial and final Agatston scores and Agatston score changes according to cardiovascular risk factor groups

	HT		DM		HL		Smoking		Previous CAD	
	yes	no	yes	no	yes	no	yes	no	yes	no
Initial Agatston score	121.41 ± 297.16*	38.87 ± 96.61 *	134.59 ± 368.97‡	62.47 ± 159.21‡	102.48 ± 262.95‡	49.93 ±1 51.26‡	58.54 ± 166.10	89.04 ± 245	249.00 ± 357.31*	62.92 ± 196.56*
Final Agatston score	211.40 ± 458.80†	76.48 ± 156.8 2†	243.14 ± 537.96‡	112.67 ± 264.04‡	172.94 ± 375.53	102.09 ± 287.56	118.165 ± 322.67	151.57±345.21	437.88 ± 664.36†	114.41 ± 288.02†
Agatston score change	94.08 ± 200.79*	37.69 ± 77.28 *	108.99 ± 201.45‡	52.43 ± 132.29‡	74.08 ± 154.09	52.32 ± 143.47	59.62 ± 168.65	65.80±133.48	188.88 ± 320.95†	53.53 ± 124.08†

\* p=0.001 between groups; † p<0.001 between groups; ‡ p<0.05 between groups  
(CAD: coronary artery disease, DM: diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia, HT: hypertension)

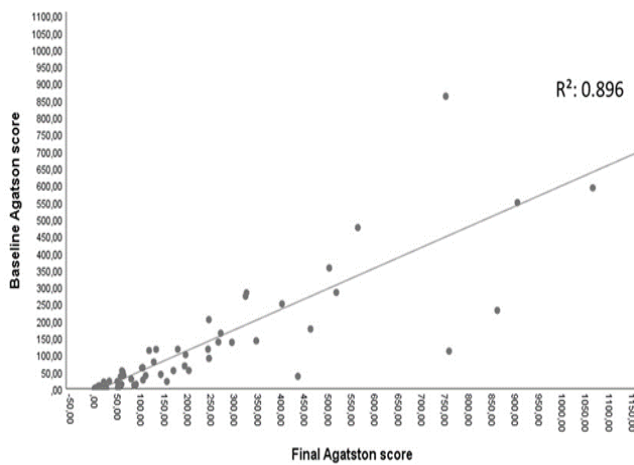


Figure 1. Scatter plot for baseline Agatston score vs. final Agatston score.

Thirteen patients (10.3%) had progressed from initial Agatston score of zero to Agatston score above zero during follow up. These patients also had similar cardiovascular risk factor profiles when compared with patients who continued to have zero Agatston scores.

When patients were categorized according to presence or absence of cardiovascular risk factors, baseline Agatston score, final Agatston score and the amount of change in Agatston score were significantly higher in patients with hypertension, diabetes or previous coronary artery disease than those without. Only baseline Agatston score was significantly higher in patients with hyperlipidemia (Table 3).

Linear regression analysis was made to determine the independent factors that affected the amount of change in Agatston score. The regression model included age, gender, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking, previous coronary artery disease and zero initial Agatston score. Age and previous coronary artery disease were significantly increased the risk of increase in Agatston score whereas zero initial Agatston score significantly decreased the risk (Table 4).

**Table 4.** Regression coefficients and 95% for individual predictors included in regression model for the change in Agatston score

Variables	Regression coefficients and 95% CI	p value
Age	3.57 (0.76-6.37)	0.013
Gender-male	47.52 (-17.27-112.33)	0.149
HT	28.26 (-26.93-83.45)	0.313
DM	33.47 (-30.29-97.23)	0.301
HL	2.82 (-44.20-49.86)	0.905
Smoking	30.19 (-18.36-78.74)	0.221
Previous CAD	106.21 (14.42-198.01)	0.024
Baseline zero	-81.29 [(-133.89) - (-28.69)]	0.003
Agatston score		

(CAD: coronary artery disease, DM: diabetes mellitus, HL: hyperlipidemia, HT: hypertension)

### Discussion

In patients with multiple CT coronary angiograms and Agatston score measurements, we showed that age and previous coronary artery disease history were significantly affected the change in Agatston score in median 36 months.

In our study patients with hypertension, diabetes or previous coronary artery disease had significantly higher amounts of Agatston score change than the patients in corresponding risk groups.

Hypertension is a well-established risk factor for coronary heart disease (5). The association between hypertension and CAC has been investigated in recent studies. In a study by Satoh et.al, high office blood pressure and home blood pressure measurements both increased the risk for CAC in Japanese men from general population (6).

Similar to our study, several other studies found that diabetes was associated with increased CAC (7, 8). On the other hand in a recent study, Razavi et al. found that the major determinant of having an Agatston score = 0 in 10 years of follow up is younger age in a study population with diabetes (9). Similar to this finding, we showed that age was an independent predictor of Agatston score increase during follow up in our study. So it can be speculated that when it comes to calcification in coronary arteries aging is more important

than diabetes status even though diabetes was considered as a coronary artery risk equivalent.

Previous history of coronary artery disease was found to increase risk of subsequent increase in Agatston score in our study. This finding underlies the progressive nature of atherosclerotic process. However the progression of calcium does not necessarily mean the increased risk of ischemic burden. In a study by de Winter et al. 53 patients with de novo single vessel coronary artery disease were examined. Baseline CAC or progression of CAC was not associated with lower coronary hemodynamic or myocardial perfusion indices over time (10).

Another interesting finding in our study was the protective role of zero baseline Agatston score against the increase in Agatston score. In our study 13 out of 63 patients (21%) still had zero Agatston score after median 36 months of follow up. This finding is compatible with previous studies. In a recent study by Dzaye et al., 3116 participants from The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) who had baseline

zero Agatston score and who got rescanned after 10 years were included. The authors concluded that the warranty period of a calcium score of zero was 3-7 years depending on sex and race/ethnicity(11).

There are several limitations in our study. First our study population was not randomly selected. Second female gender was under-represented. Third, anthropometric measurements such as body mass index or body surface area was not available to us. Finally, laboratory results could not be obtained.

## Conclusions

In this study, age and previous coronary artery disease were independently found to increase and zero initial Agatston score was independently found to decrease the risk of Agatston score increment during median 36 months of follow up. Additional studies are needed to establish the patient specific characteristics that may affect coronary artery calcium development and progress.

**Ethical Approval:** Necessary informed consent was obtained from each participant. The study protocol was approved by local ethical committee (Yeditepe University Non-interventional Clinical Trials Ethics Committee 21/06/2021 -29). Principles outlined by Declaration of Helsinki was followed throughout the study. All authors declare no conflict of interest.

### Author Contributions:

Concept: M.A.Ş., A.T.C., M.D.

Literature Review: M.A.Ş, O.Ö., Ç.K., E.D.

Design : M.A.Ş., A.T.C., M.D.

Data acquisition: M.A.Ş., A.T.C, M.D.

Analysis and interpretation: M.A.Ş., O.Ö., Ç.K.

Writing manuscript: M.A.Ş., A.T.C., Ç.K., E.D.

Critical revision of manuscript: O.Ö., M.D.

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

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## References

1. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):126-33.
2. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2004;164(12):1285-92.
3. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
5. Khatib R, Glowacki N, Lauffenburger J, Siddiqi A. Race/Ethnic Differences in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors Among Patients with Hypertension: Analysis from 143 primary care clinics. *Am J Hypertens.* 2021.
6. Satoh A, Arima H, Hozawa A, Ohkubo T, Hisamatsu T, Kadowaki S, et al. The association of home and accurately measured office blood pressure with coronary artery calcification among general Japanese men. *J Hypertens.* 2019;37(8):1676-81.
7. Azencot M, Lewis BS, Halon DA. Relation between Baseline Coronary Atherosclerotic Status, Cardiovascular Events, and Malignancies in Type 2 Diabetics: A Long-Term Prospective Cohort Study. *Cardiology.* 2021;146(4):419-25.
8. Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Koren-Morag N, Grossman E. Coronary calcium in patients with and without diabetes: first manifestation of acute or chronic coronary events is characterized by different calcification patterns. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:161.
9. Razavi AC, Wong N, Budoff M, Bazzano LA, Kelly TN, He J, et al. Predicting Long-Term Absence of Coronary Artery Calcium in Metabolic Syndrome and Diabetes: The MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):219-29.
10. de Winter RW, Schumacher SP, Stuijzand WJ, van Diemen PA, Everaars H, Bom MJ, et al. Evolution of coronary artery calcium and absolute myocardial perfusion after percutaneous revascularization: A 3-year serial hybrid [(15)O]H2O PET/CT imaging study. *Atherosclerosis.* 2021;318:22-31.
11. Dzaye O, Dardari ZA, Cainzos-Achirica M, Blankstein R, Agatston AS, Duebgen M, et al. Warranty Period of a Calcium Score of Zero: Comprehensive Analysis From MESA. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(5):990-1002.



## Periferik Fasiyal Paralizi ile Kliniğimize Başvuran Hastaların Analizi

## Analysis of Patients Applied to Our Clinic With Peripheral Facial Paralysis

İsmail İYENEN<sup>1</sup> , Mustafa ÇOBAN<sup>1</sup> , Ali AKBAŞ<sup>1</sup> , Müslüm AYRAL<sup>1</sup> <sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa/TÜRKİYE

## Öz.

**Amaç:** Periferik Fasiyal Paralizi ile kliniğimize başvuran hastalarının; etyolojik, tedavi sonrası düzelme oranları ve eşlik eden komorbid hastalıklarla ilişkisini analiz etmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışma Harran Üniversitesi Kulak Burun Boğaz hastalıkları kliniğine yüzde asimetri, gözde kapanmama, yüzde uyuşukluk vb. şikayetler ile başvuran hastaların dosyaları incelenerek yapıldı. Toplam 300 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların dosyalarından; muayene bulguları, eşlik eden komorbid hastalıkları, tedavi öncesi ve sonrası House-Brackman evrelemesi ve etyolojileri kayıt edildi. Çalışmaya son 1 ay içinde gelişen periferik fasiyal paralizli hastalar dahil edildi. 1 aydan daha uzun süre gelişen fasiyal paralizli hastalar, kontrollere düzenli devam etmeyen hastalar, santral fasiyal paralizi hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Toplam 261 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 124'ü kadın(%47,5) ve 137'si erkek (%52,5) idi. Hastaların arasında en küçük yaş 6 ay olup en büyük yaş ise 86 idi. Hastaların yaş ortalaması 28,2 idi. Hastalara eşlik eden komorbid hastalığı olan hasta sayısı 61 (%33,4) idi. Bunlardan en sık %19,2(n:50) ile Diabetes Mellitus daha sonra %3,1(n:8) ile Hipertansiyon ve %1,1(n:3) ile diğer grup olarak sınıflandırdığımız hastalıklar var idi. Hastaların etyolojik sonuçlarına baktığımızda en sık neden %93,1(n:243) ile Bell Palsy daha sonra sıra ile %3,1(n:8) akut otit , %1,5(n:4) Rumsay Hunt Sendromu , %1,5(n:4) travma ve %0,8(n:2) ile iatrojenik olarak görüldü. Hastalarımızın House-Brackman evrelemesine göre en sık başvuru evresi %46,7(n:122) grade 3 idi. Daha sonra %37,9(n:99) ile grade 4, %6,5(n:17) grade 2 ve %5,0(n:13) grade 5 idi. Tedavi sonrası en sık olan House-Brackman evrelemesine göre grade ise %47,9(n:127) grade 2 idi. Daha sonra %39,8(n:104) ile grade 1 idi.

**Sonuç:** Periferik fasiyal paralizi tedaviye erken başlama ve komorbid hastalık eşlik etmeyen kişilerde daha iyi progresyon göstermektedir. Diyabetes Mellitus periferik fasiyal paralizi progresyonunu en çok etkileyen kronik hastalıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Yüz felci, Diyabetes Mellitus, House Brackmann

## Abstract

**Background:** We aimed to analyze the etiologic and post-treatment recovery rates of patients with peripheral facial paralysis and their association with comorbid diseases.

**Materials and Methods:** This study was applied to Harran University Ear Nose and Throat Diseases Clinic with facial asymmetry, eye closure, facial numbness, etc. The files of the patients who applied with complaints were examined. The files of a total of 300 patients were reviewed retrospectively. From the files of all patients; Examination findings, accompanying comorbid diseases, House-Brackman staging and etiologies before and after treatment were recorded. Patients with peripheral facial paralysis developed within the last 1 month were included in the study. Patients with facial palsy that developed for more than 1 month, patients who did not attend the controls regularly, and patients with central facial paralysis were excluded from the study.

**Results:** A total of 261 patients were included in the study. 124 of the patients were female (47.5%) and 137 were male (52.5%). The youngest age among the patients was 6 months, and the oldest age was 86. The average age of the patients was 28.2. The number of patients with comorbid disease was 61 (33.4%). The most common of these were Diabetes Mellitus with 19.2% (n: 50), then Hypertension with 3.1% (n: 8) and diseases that we classified as the other group with 1.1% (n: 3). When we look at the etiological results of the patients, the most common cause was Bell Palsy with 93.1% (n: 243) followed by 3.1% (n: 8) acute otitis, 1.5% (n: 4) Rumsay Hunt Syndrome, 1%. Was iatrogenic, with 5 (n: 4) trauma and 0.8% (n: 2). According to House-Brackman staging of our patients, the most common presentation stage was 46.7% (n: 122) grade 3. Then it was grade 4 with 37.9% (n: 99), grade 2 with 6.5% (n: 17) and grade 5 with 5.0% (n: 13). Grade 2 was 47.9% (n: 127) according to House-Brackman staging, which was the most common after treatment. It was then grade 1 with 39.8% (n: 104).

**Conclusions:** Peripheral facial paralysis shows better progression in patients without early onset of treatment and comorbid disease. Diabetes Mellitus is the most common chronic disease affecting the progression of peripheral facial paralysis.

**Keywords:** Facial paralysis, Diabetes Mellitus, House Brackmann

## Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. İsmail İYENEN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa/TÜRKİYE

E-mail: iinyen@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.01.2020

Kabul tarihi / Accepted: 04.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.676073

16.11.2019 tarihinde 41.Türk KBB-BBC Ulusal Kongresi'n de sözlü sunulmuştur.

## Giriş

Periferik fasiyal paralizi (PFP), 7. kranial sinirin bası veya kesilmesi sonucu, yüz kaslarının kısmi veya tamamen felce neden olması ile kendini gösteren bir hastalıktır. Periferik yüz felci bir hasta, üst ve alt yüz kaslarının tutulmasına neden olur ve yüz kaslarının zayıflığı, yüz ifadesi kaybı, tat ve kornea duyumların kaybı ile görme sorunlarına neden olabilir (1). Periferik ve merkezi fasiyal sinir felci arasında ayırım yapmak için, hekim hastanın gülümsemesini ve her iki gözünü kapatıp kapanma kabiliyetini değerlendirerek yapabilir. Hastanın istirahat halindeki yüzünün asimetrisi veya maksimum çabasına rağmen hastanın gözlerini tamamen kapatmaması vb. durumlar ağır PFP'nin belirtileridir.

Her ne kadar birçok vaka idiyopatik olsa da bir kısmı tanımlanabilir sebeplerle ilişkilidir. Nedeni ne olursa olsun, hastaların % 85'i kısmi olarak işlevi geri kazanmakta, % 70'inden fazlası tam iyileşmeyi başarmaktadır. En sık Bell Paralizi (BP) olarak isimlendirilen hastalık aynı zamanda idiyopatik yüz felci olarak da bilinir. Diğer nedenler arasında; doğuştan gelen fasiyal paralizi, enfeksiyonlar (akut ve kronik otitis media), travma, sendromlar, tümör, kronik sistemik hastalıklar ve metabolik bozukluklar bulunur.

Tedavisi kesin olmamakla beraber, steroid ve kombine tedaviler ile başarı oranı %90 seviyesine çıkar. Spontan iyileşme oranı ise %80 civarındadır (2).

Bu çalışmada kliniğimizde PFP tanısı konulan hastaların dosyalarından; demografik özellikleri, etyolojileri, eşlik eden hastalıklar, iyileşme oranları, verilen tedavilerin başarı oranlarını incelemeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

Bu çalışma Harran Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları kliniğine Ocak 2015-Ağustos 2019 tarihleri arasında PFP tanısı ile başvuran hastaların dosyaları incelenerek yapılmıştır. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik onam alınmıştır (Tarih; 09/09/2019 karar no:19/10/21). Çalışmaya dahil edilen 200 hasta ayaktan takip edilirken;100 hasta yatış yapılarak tedavisi yapılan hastalardan seçilmiştir. Hastaların fasiyal sinir disfonksiyonunun derecesi, House-Brackmann Fasiyal Sinir Sınıflandırma Ölçeğine (HBS) göre değerlendirildi (Tablo 1) (3).

Hastaların dosyalarından; yaş, cinsiyet, etyoloji, tedavi yöntemleri ve sonuçları incelendi. Çalışmaya son 1 ay içinde gelişen periferik fasiyal paralizili hastalar dahil edildi. 1 aydan daha uzun süre gelişen fasiyal paralizili hastalar, kontrollere düzenli devam etmeyen hastalar, santal fasiyal paralizi hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara temel tedavi olarak prednol 1mg/kg başlandı. Bu tedavi ilk 72 saatte başlanmış olup 3 gün aralıklarla azaltılarak devam edildi ve 10 güne tamamlandı. Hastaların tedavisi etyolojisi saptandıktan sonra prednol tedavisine ek olarak gerektiğinde antibiyoterapi, antiviral tedavi, cerrahi operasyon yapıldı. Yapay gözyaşı ve yüz eg-

zersizleri de göz doktoru ve fizyoterapist tarafından verilen önerilere göre yapıldı.

**Tablo 1.** House-Breckman Sınıflama Sistemi

HASAR DERECESESİ	GRADE	TANIMLAMA
Normal	1	Bütün alanlarda normal simetrik fonksiyon
Hafif disfonksiyon	2	Sadece yakın gözlemlerle farkedilebilen Minimal eforla tam kapanabilir Gülümserken hafif asimetri var Sinkinezi var , kontraktür ve ya spazm yok.
Orta derece disfonksiyon	3	Belirgin göçsüzlük var , şekil bozukluğu yok Kaşını kaldıramaz Gözünü tam kapatabilir fakat maksimal eforla göçlü ancak asimetric ağız hareketi Belirgin fakat şekli bozmayan sinkinezi kitle hareketi ve ya spazm
Orta-ileri derece disfonksiyon	4	Aşıkır şekil bozucu göçsüzlük Kaşı kaldıramama Gözü kapatamama , maksimal eforla ağızda asimetri Ciddi sinkinezi , kitle hareketi , spazm
Ciddi disfonksiyon	5	Hareket zorlukla anlaşılır Gözü tam kapatamama Ağız köşesinde hafif hareket Sinkinezi , kontraktür ve ya spazm genellikle yok
Total paralizi	6	Hareket yok Tonus kaybı var Sinkinezi , kontraktür ve ya spazm yok

## Bulgular

Hastaların dosyalarından; yaş, cinsiyet, klinik özellikleri, tedavi öncesi ve tedavi sonrası House-Brackman evreleri, etyolojik nedenler ve komorbid hastalıkları analiz edildi. Toplam 300 olan hastadan 261 hasta çalışmaya dahil edildi. 39 hasta takiplerini eksik yaptığı için çalışmaya alınmadı. Hastaların 124'ü kadın(%47,5) ve 137'isi erkek idi(%52,5). Hastaların arasında en küçük yaş 6 ay olup en büyük yaş ise 86 idi. Hastaların yaş ortalaması 28,2 idi. Hastalara eşlik eden komorbid hastalığı olan hasta sayısı 61 (%33,4) idi. Bunlardan en sık %19,2(n:50) ile Diabetes Mellitus (DM) daha sonra %3,1(n:8) ile Hipertansiyon (HT) ve %1,1(n:3) ile diğer grup olarak sınıflandırdığımız hastalıklar var idi. Komorbid hastalıkları olan hastalar klinikte yatışları yapılarak tedavi edildi. Hastaların etyolojik sonuçlarına baktığımızda en sık neden %93,1(n:243) ile Bell Paralizi daha sonra sıra ile %3,1(n:8) akut otit, %1,5(n:4) Rumsay Hunt Sendromu, %1,5(n:4) travma ve %0,8(n:2) ile iatrojenik olarak görüldü. İatrojenik hastalarımız mastoidektomi cerrahisi sonrası olan hastalar idi. Hastalarımızın House-Brackman evrelemesine göre en sık başvuru evresi %46,7(n:122) grade 3 idi. Daha sonra %37,9(n:99) ile grade 4, %6,5(n:17) grade 2 ve %5,0(n:13) grade 5 idi. Tedavi sonrası House-Brackman evrelemesine göre en sık %47,9(n:127) ile grade 2 idi. Daha sonra %39,8(n:104) ile grade 1 idi (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş	(Ortalama) 28,2
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	137 (52,5)
Kadın	124 (47,5)
<b>Etyoloji</b>	
Bell Paralizi	243 (93,1)
Akut otit	8 (3,1)
Rumsay Hunt Sendromu	4 (1,5)
Travma	4 (1,5)
İatrojenik	2 (0,8)
<b>Komorbid hastalıklar</b>	
DM	50(19,2)
HT	8 (3,1)
Diğer	3 (1,1)
Yok	200 (76,6)
<b>HBE başvuru evresi</b>	
Grade 1	1 (0,4)
Grade 2	17 (6,5)
Grade 3	122 (46,7)
Grade 4	99 (37,9)
Grade 5	13 (5,0)
Grade 6	0 (0)

Hastaların House-Brackman evrelemesine göre başvuru evreleri ile tedavi sonrası evreleri arasında anlamlı düzeyde iyileşme görüldü. En sık görülen tedavi öncesi grade 3 evresi tedavi sonrası grade 1 ve 2'ye geriledi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası House-Brackman evrelemesi Tablo 3' de gösterilmiştir.

Komorbid hastalığı olan hastalarımızın özellikle DM' u olan hastaların başvuru evreleri en çok grade 4 iken DM' u olmayan hastalarımızın grade 3 idi. Hastaların tedavi sonrası iyileşme oranlarına komorbid hastalıkların olması anlamlı bir fark oluşturdu. DM' u olan hastalarımız tedavi sonrası en çok grade 2' ye geriledi. Tablo 3' de komorbid hastalıkların eşlik ettiği hastalarda tedavi başarısına olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Komorbid hastaların tedavi öncesi ve sonrası evrelerinin karşılaştırması

DM			Tedavi sonrası evre				Total
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
DM VAR	Tedavi öncesi evre	Grade 2	0	1	0	0	1
		Grade 3	5	5	1	0	11
		Grade 4	2	13	12	0	27
		Grade 5	0	5	5	1	11
		Total	7	24	18	1	50
DM YOK	Tedavi öncesi evre	Grade 1	1	0	0		1
		Grade 2	10	6	0		16
		Grade 3	47	59	0		106
		Grade 4	33	33	3		69
		Grade 5	0	0	2		2
Total	91	98	5		194		
Total	Tedavi öncesi evre	Grade 1	1	0	0	0	1
		Grade 2	10	7	0	0	17
		Grade 3	52	64	1	0	117
		Grade 4	35	46	15	0	96
		Grade 5	0	5	7	1	13
Total	98	122	23	1	244		

## Tartışma

Fasiyal sinir paralizileri birçok farklı nedene bağlı olarak görülebilir. Bu nedenler arasında; genetik faktörler, viral enfeksiyona bağlı gelişen vasküler iskemi ve inflamasyon, otoimmün hastalıklar, temporal kemik fraktürleri, baş-boyun tümörleri, santral sinir sistemi lezyonları yer almaktadır. Ancak tüm bu bilinen nedenlere karşın fasiyal paralizilerin büyük çoğunluğu "idiopatik" (BP) olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak en sık neden %93,1 ile BP idi. Yapılan çalışmalarda yıllık 20-37.7 / 100.000 BP insidansı bildirmiştir (7). Hancı ve ark.'larının yaptığı çalışmada bu oran %65,4 olarak belirtilmiştir (1). Psillas ve ark. ise %88 olarak bildirmişlerdir (5). BP herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak daha çok 10-40 ya da 15-45 yaşları arasında görülür (6,7). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 28,2 idi. BP'nin prognozunu etkileyen bir takım faktörler mevcuttur bunlar; yaş, cinsiyet, HT, hiperkolesterolemi ve DM' u içermektedir (10). Biz de çalışmamızda bunun ilişkisini irdelemeye çalıştık. Elicora ve ark. ları diyabet ve iyileşme eksikliği arasında bir ilişki olduğunu tespit etmiştir. Pediatrik hastalarda fasiyal paralizinin nedenler arasında Bell Paralizi, Herpes Zoster Otiticus, otitis media, travma, doğum yaralanması, lösemi ve yanıklar bulunmaktadır (4,8,9). Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak çocuk grubu hastalarımızda periferik fasiyal paralizi etyolojisinde; akut otitis media, Rumsay Hunt Sendromu ve travma ön planda olduğu tespit edildi. Yapılan bazı çalışmalarda akut otitis media, periferik fasiyal sinir paralizisinin en sık nedenlerinden biri olarak rapor edilmiştir (5,6). Ancak akut otitis media prevalansı antibiyotik tedavisi ve erken tedavi nedeniyle azaldığından fasiyal sinir paralizi prevalansı da azalmıştır (8). Bizim çalışmamızda bu yargıya uygun olarak genel çalışma içinde akut otit etyolojisi düşük olarak görüldü.

Ramsay-Hunt Sendromu tanısı kulak ağrısı, yüz felci ve dış kulak kanalının patogonomik veziküllerinin varlığında klinik olarak konulabilir. Bizim de çalışmamız literatüre uyumlu olarak Ramsay-Hunt tanısı konulan hastaların hepsinde dış kulak yolunda vezikülleri mevcuttu. Ramsay-Hunt Sendromlu hastaların prognozu kötü olduğundan antiviral tedavi standart tedaviye muhakkak eklenmelidir (7). Çalışmamızda Ramsay Hunt Sendromu tanısı konulan tüm hastalara steroid tedavisine ek olarak antiviral tedavi eklendi.

## Sonuç

Komorbid hastalıkla birlikte periferik fasiyal paralizisi olan hastaların daha kötü progresyon gösterdiği ancak periferik fasiyal paralizi olan hastaların tedaviye erken başvurusu ve komorbid hastalıkların eşlik etmemesi durumunda progresyonun ve tedaviye cevabın daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

**Etik onam:** Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik onam alınmıştır (Tarih; 09/09/2019 karar no:19/10/21).

**Yazar Katkıları:**

Konsept: İ.İ.

Literatür Tarama: İ.İ., M.Ç.

Tasarım: İ.İ.

Veri toplama: M.Ç., A.A., M.A.

Analiz ve yorum: M.Ç., İ.İ.

Makale yazımı: İ.İ., M.Ç.

Eleştirel incelenmesi: İ.İ., M.Ç., M.A.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

## Kaynaklar

1. Hanci F, Türay S, Bayraktar Z, Kabakuş N. Childhood Facial Palsy: Etiologic Factors and Clinical Findings, an Observational Retrospective Study. *Journal of Child Neurology*. 2019;34(14):907-912
2. Garro A, Nigrovic LE. Managing Peripheral Facial Palsy, *Annals of Emergency Medicine*. 2018;71(5):618-24
3. Silva MFF, Peres SV, Lazarini PR, Cunha MC. Evaluation of the sensitivity of the Psychosocial Scale of Facial Appearance in peripheral facial paralysis. *Codas*. 2018 Nov 29;30(6):e20180072.
4. Tabarki B. Prise en charge de la paralysie faciale périphérique chez l'enfant [Management of peripheral facial nerve palsy in children]. *Arch Pediatr*. 2014;21(10):1145-8
5. Psillas G, Antoniadis E, Ieridou F, Constantinidis J. Facial nerve palsy in children: A retrospective study of 124 cases. *J Paediatr Child Health*. 2019 Mar;55(3):299-304.
6. Özkale Y, Erol İ, Saygı S, Yılmaz İ. Overview of pediatric peripheral facial nerve paralysis: analysis of 40 patients. *J Child Neurol*. 2015;30(2):193-9.
7. Zimmermann J, Jesse S, Kassubek J, Pinkhardt E, Ludolph AC. Differential diagnosis of peripheral facial nerve palsy: a retrospective clinical, MRI and CSF-based study. *J Neurol*. 2019;266(10):2488-2494
8. Cha HE, Baek MK, Yoon JH, Yoon BK, Kim MJ, Lee JH. Clinical features and management of facial nerve paralysis in children: analysis of 24 cases. *J Laryngol Otol*. 2010;124(4):402-6.
9. Jenke AC, Stoek LM, Zilbauer M, Wirth S, Borsusik P. Facial palsy: etiology, outcome and management in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(3):209-13
10. Şevik Eliçora S, Erdem D. Does Type 2 Diabetes Mellitus Affect the Healing of Bell's Palsy in Adults? *Can J Diabetes*. 2018;42(4):433-436.

# Investigation of Apelin Level and Oxidative Damage in Children Diagnosed with Epilepsy for the First Time

## İlk Kez Epilepsi Tanısı Konulmuş Çocuklarda Apelin Düzeyinin ve Oksidatif Hasarın Araştırılması

Vedat AKSU<sup>1</sup> , Tuba ÖZGÖÇER<sup>2</sup> , Hakim ÇELİK<sup>2</sup> , Mustafa ÇALIK<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Harran University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Şanlıurfa, TURKEY

<sup>2</sup> Harran University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Şanlıurfa, TURKEY

<sup>3</sup> Harran University, Faculty of Medicine, Department of Child Neurology, Şanlıurfa, TURKEY

**Background:** Epilepsy disease, which negatively affects 65 million people around the world, can be seen in all age groups regardless of gender. Disease is known throughout the history of human disease, although the mechanism is still unknown. In this study, it is aimed to investigate of apelin and oxidative stress levels in children with epilepsy.

**Materials and Methods:** Children with epilepsy (aged 0-16) who had been diagnosed with epilepsy and did not start treatment were included in the study. This study included control group healthy normal children (n=28) and children with epilepsy group (n=28), totally 56 children were included. Blood samples were removed for apelin, advanced protein oxidation product (AOPP) and DNA damage marker 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine (8-OHdG) levels analyses by ELISA method.

**Results:** Apelin level in generalized type epilepsy was lower than the control group and the complicated febrile group ( $p<0.05$ ). It has been found that the number of epilepsy seizures is more common in the generalized type epilepsy ( $p<0.05$ ). While the number of seizures decreased due to the increase in apelin ( $p=0.05$ ;  $r=-0.260$ ), it increased due to the increase in AOPP ( $p=0.05$ ;  $r=0.264$ ). AOPP was higher in focal type epilepsy than control group.

**Conclusions:** Consequently; 1) Apelin reduced the number of seizures by preventing oxidative DNA damage, 2) Increased the number of seizures by the AOPP increase, 3) As the age rises, the number of seizures has been determined to lower due to decreased in AOPP level.

**Key Words:** Epilepsy, Apelin, Oxidative stress, 8-OHdG, AOPP

### Öz.

**Amaç:** Dünya genelinde 65 milyon kişiyi olumsuz etkileyen epilepsi hastalığı, cinsiyet ayrımı olmaksızın tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Mekanizması henüz bilinmemekle birlikte, hastalık insan hastalıklarının tarihi boyunca bilinmektedir. Bu çalışmada epilepsili çocuklarda apelin ve oksidatif stres düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya epilepsi tanısı konan ve tedaviye başlamamış epilepsili (0-16 yaş) çocuklar dahil edildi. Çalışma, kontrol grubu sağlıklı normal çocuklar (n=28) ve epilepsili çocuklar (n=28) olmak üzere toplam 56 çocukta yapıldı. Apelin, ileri protein oksidasyon ürünü (AOPP) ve DNA hasar markeri 8-Hidroksi 2-Deoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri analizleri için ELISA yöntemi ile kan örnekleri alındı.

**Bulgular:** Jeneralize tip epilepside apelin düzeyi kontrol grubuna ve komplike ateşli gruba göre daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Epilepsi nöbet sayısının jeneralize tip epilepside daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.05$ ). Apelin artışına bağlı olarak nöbet sayısı azalırken ( $p=0.05$ ;  $r=-0.260$ ), AOPP artışına bağlı olarak arttı ( $p=0.05$ ;  $r=0.264$ ). AOPP, fokal tip epilepside kontrol grubuna göre daha yüksekti.

**Sonuç:** Sonuç olarak; 1) Apelin, oksidatif DNA hasarını önleyerek nöbet sayısını azalttı, 2) AOPP artışı ile nöbet sayısını artırdı, 3) Yaş arttıkça AOPP düzeyindeki azalma nedeniyle nöbet sayısının azaldığı belirlendi.

**Anahtar kelimeler:** Epilepsi, apelin, oksidatif stres, 8-OHdG, AOPP

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

**Dr. Tuba ÖZGÖÇER**

Harran University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Şanlıurfa, TURKEY

E-mail: tubaozogocer@harran.edu.tr

Received / Geliş tarihi: 14.10.2021

Accepted / Kabul tarihi: 24.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1006598

*This study consists of Vedat AKSU's master degrees's thesis data.*

*This study was presented as a summary presentation at the 4th International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society (26-28 November 2020, Istanbul).*

## Introduction

Apelin is a hormone secreted from the adipose tissue and a neuropeptide found in the human brain could have a role in the occurrence mechanism of epilepsy (1, 2). It has been reported that apelin and the apelin receptor (APJ) play an active role both in peripheral tissues and the central nerve system (CNS) (3). An increase of the apelin expression in the lithium-pilocarpine epilepsy model and temporal neocortex in the hippocampus and surrounding cortex structures was detected (4). The molecular mechanism of this increase cannot be totally explained.

Epilepsy is the fourth most common neurological disorder, affecting 65 million people around the world (5). Epilepsy is defined by irregular electrical activities in the cerebral neurons, which start and end without an external factor, and which recur at least twice or have the risk of recurrence (6). Epilepsy can occur in every age group regardless of sex; in fact, it is estimated that there are 10.5 million patients globally under the age of fifteen. Although the cause of epilepsy is not understood completely, head traumas, bleedings, infection, stroke, anomalies and tumors in the brain structure, use of toxic substances, and some drugs are among the main reasons for its occurrence (7). It is also known that extra-synaptic events, cell loss, altered receptor production, anatomical changes at the cellular level, hyperstimulation in presynaptic termination, and neuropeptides that affect signal activity in the brain have a role in the occurrence mechanism of epilepsy (8). It has been reported that epileptic seizures may be affected by various endocrinological factors and should be considered in the clinical approach to an epileptic patient, especially in children (9). Many of the most recent studies have showed an increase in genotoxic and cytotoxic effects due to free oxygen radicals among patients with epilepsy, and the studies have revealed that epilepsy is a neurodegenerative disease. However, there is no study that examines whether apelin has a neuroprotective effect against damage induced by free oxygen radicals in these patients.

This study examined the correlations between epilepsy in children and apelin and oxidative stress parameters. Additionally, epilepsy types and the number of epileptic seizures were determined, as were their correlations with apelin and oxidative stress parameters.

## Materials and Methods

### Participants and Study Design

The study included individuals who consulted the Harran University Medical Faculty Research and Training Hospital Pediatric Neurology polyclinic and were subsequently diagnosed with either epilepsy (based on the International League Against Epilepsy (ILAE) Classification) or were determined to have a febrile seizure. Diagnosis and classification of epilepsy were determined by electroencephalogram (EEG). Individuals selected for the epilepsy group were newly diagnosed patients aged 0-16 years, who did not have any metabolic, genetic, or chronic disease.

In addition, these individuals were taken the diagnosis of their first convulsion and they have not been treated yet by a physician. Their family members have reported that it was the first convulsion for these patients.

The epilepsy group consisted of twenty-two individuals (11 male, 11 female). The patients were divided into three groups based on the following epilepsy types: focal type (n=13), generalized type (n=7), and idiopathic generalized type (n=2). In addition, a complicated febrile group (n=6) was formed with four male and two female patients who had experienced a febrile attack for the first time and thus were at risk for epilepsy.

The control group was formed with children who did not have any metabolic and genetic diseases, and did not have an epileptic seizure, and who consulted the dermatology clinic. The control group included twenty-eight individuals (16 male, 12 female) who were regarded as healthy by the doctor and who did not have any chronic disease.

The approval of the Harran University Non-Interventional Clinical Studies Ethics Committee (Date:05/01/2017 Decision No: 17/01/19) was obtained to conduct the study.

### Sample collection

After the participants were informed about the study, their names, ages, bodyweights, and lengths were recorded. The number of seizures per month of children in the epilepsy group was recorded according to the notifications of the parents. Venous blood was taken from all individuals in the morning on an empty stomach. Blood samples were put in gel biochemistry tubes and centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes in the biochemistry laboratory. The serum samples were put into Eppendorf tubes and kept at -80 °C until ELISA analyses were conducted.

### Hormone analyses

Apelin, AOPP, and 8-OH guanine analyses in the serum samples were made using commercial ELISA kits (USCN, China).

### Statistical analyses

The IBM SPSS Statistics 25.0 program was used for the statistical analyses. The suitability to normal distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. The independent t-test was used for binary comparisons of data with normal distribution in the statistical analyses. The Mann-Whitney U test was used for binary comparisons of data without normal distribution. The data with normal distribution were presented as mean±SE while the data without normal distribution were presented as median±SD. The analyses of correlations between the parameters were made with the Spearman's correlation test, and the statistical significance level was determined as p<0.05.

**Results**

**Participants**

General characteristics of the participants (age, BMI, gender) are presented in Table 1. It was determined that the distribution of gender, age, and BMI was similar between the control and epilepsy groups ( $p>0.05$ ).

**Table 1.** General characteristics of the control and patient groups.

	Control (n=28)	Epilepsy (n=22)	Complicated Febrile (n=6)	p*
	Median (min-max)	Median (min-max)	Median (min-max)	
Age	7 (2-14)	6.5 (1-15)	2 (1.56-5)	0.274
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15 (12.82-30.94)	16.0 (11.21-21.75)	14.8 (7.81-17.24)	0.939
Female	12	11	2	0.88
Male	16	11	4	0.88

BMI; Body mass index

\*p values represent the results of comparison between the control and epilepsy groups.

**Serum AOPP, Apelin and 8-OHdG**

The serum 8-OHdG, apelin, and AOPP levels of each group are presented in Table 2.

**Table 2.** Comparison of mean serum 8-OHdG, apelin, and AOPP levels of the patient groups and the control group.

	Control (n=28)	Epilepsy (n=22)	p*
	Mean (Std Error)	Mean (Std Error)	
Serum 8-OHdG	41.21 (2.65)	43.61 (2.43)	0.530
Serum Apelin	20.82 (0.61)	19.30 (0.81)	0.197
Serum AOPP	25.53 (0.34)	26.01 (0.22)	0.229

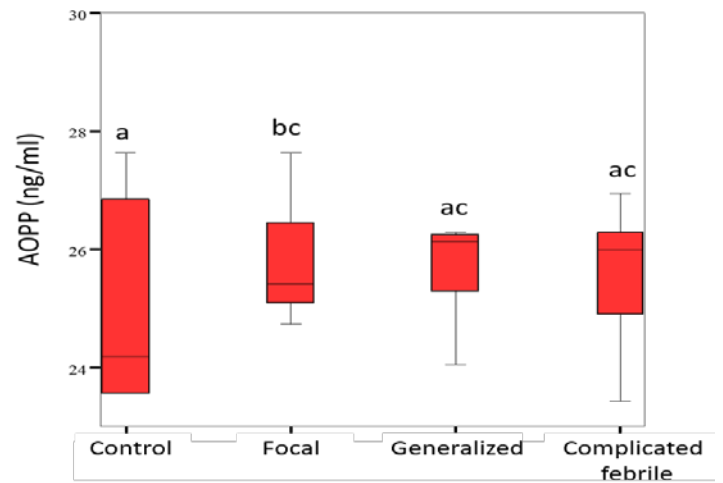
8-OHdG; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, AOPP; Advanced oxidation protein products.

\*p values represent the results of comparison between the control and epilepsy groups.

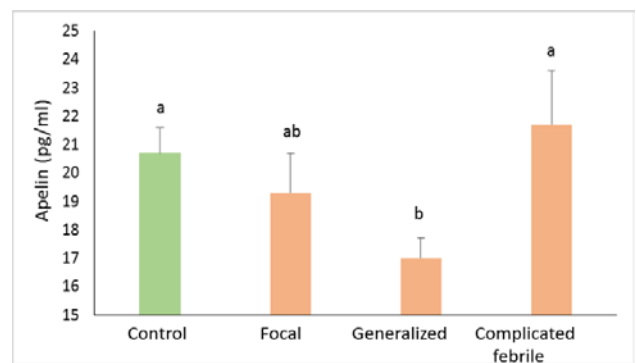
As indicated, there were no statistically significant differences between the groups in terms of these parameters ( $p>0.05$ ). Individuals (n=10) were randomly selected from the control group and comparisons were made to determine whether there was a difference in the serum AOPP, apelin, and 8-OHdG levels according to epilepsy type. The patient group was divided into two groups based on epilepsy type: focal (n=13) and generalized (n=7). Since the number of patients in the idiopathic generalized (n=2) type was small, these patients were not included in the comparisons between epilepsy types. Accordingly, statistical comparisons were made between the control, focal, generalized, and complicated febrile (n=6) groups. It was determined that the BMI values of the four groups were similar ( $p= 0.195$ ). The groups' serum AOPP, apelin, and 8-OHdG levels are presented in Table 3. The AOPP level of the focal epilepsy group was higher than that of the control group (Fig. 1). The serum apelin level of the patients with generalized epilepsy was lower than that of the control and complicated febrile groups (Fig. 2) It was determined that the patients in the generalized epilepsy group had had more seizures (Fig. 3).

**Correlations**

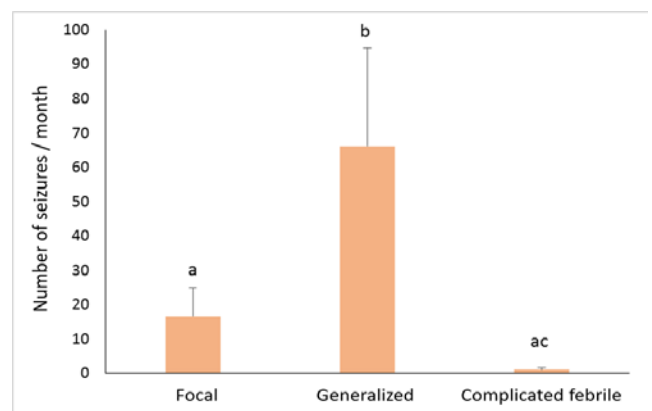
The correlations between the parameters of all participants were analyzed with the Spearman's correlation test. The significant correlations are presented in Table 4 (see Fig 4).



**Figure 1.** Comparison of serum AOPP level of the patient groups and the control group. Different letters indicate a significant difference at alpha level of  $p \leq 0.05$ .



**Figure 2.** Comparison of serum Apelin level of the patient groups and the control group. Different letters indicate a significant difference at alpha level of  $p \leq 0.05$ .



**Figure 3.** Comparison of number of seizures/ month of the patient groups. Different letters indicate a significant difference at alpha level of  $p \leq 0.05$ .

**Table 3.** Comparison of the mean BMI, serum 8-OHdG, apelin, AOPP levels and number of seizure/ month according to control and patient groups.

	Control (n=10)	Focal (n=13)	Generalised (n=7)	Complicated Febril (n=6)	p
<b>Median± Std Deviation</b>					
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	17.71±3.40	16.62±3.01	15.84±3.61	14.02±3.31	0.195
<b>AOPP (ng/ml)</b>	24.81 <sup>a</sup> ±1.70	25.90 <sup>bc</sup> ±1.10	26.02 <sup>bc</sup> ±1.55	25.51 <sup>ac</sup> ±1.21	<b>0.05</b>
<b>Mean± Std Error</b>					
<b>Apelin (pg/ml)</b>	20.73 <sup>a</sup> ±0.92	19.34 <sup>ab</sup> ±1.46	17.03 <sup>b</sup> ±0.72	21.71 <sup>a</sup> ±1.92	<b>0.03</b>
<b>8-OHdG (pg/ml)</b>	42.40±3.62	42.72±3.64	45.04±6.32	44.91±3.20	0.96
<b>Number of seizure/ month</b>	0	16.51 <sup>a</sup> ±8.40	66.12 <sup>b</sup> ±28.71	1.03 <sup>ac</sup> ±0.62	<b>0.05</b>

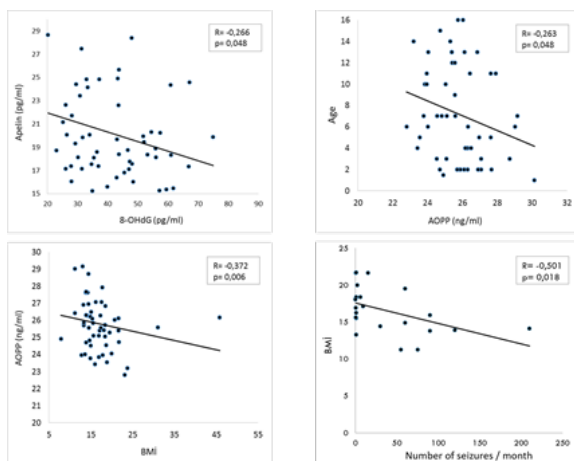
8-OHdG; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, AOPP; Advanced oxidation protein products.  
BMI; Body mass index

Different letters indicate a significant difference at alpha level of p≤ 0,05.

**Table 4.** Relationships of some parameters to each other

Parameters		Apelin (pg/ml)	AOPP (ng/ml)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Number of seizure/ month
8-OHdG (pg/ml)	<i>rho</i>	<b>-0.266</b>	-0.105	-0.031	0.066
	<i>p</i>	<b>0.048</b>	0.439	0.824	0.740
Age	<i>rho</i>	0.084	-0.263	<b>0.399</b>	0.039
	<i>p</i>	0.540	0.048	<b>0.003</b>	0.845
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<i>rho</i>	0.029	<b>-0.372</b>	---	<b>-0.501</b>
	<i>p</i>	0.835	<b>0.006</b>	---	<b>0.018</b>
Number of seizure/ month	<i>rho</i>	<b>-0.260</b>	<b>0.264</b>	---	---
	<i>p</i>	<b>0.050</b>	<b>0.050</b>	---	---

8-OHdG; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, AOPP; Advanced oxidation protein products.  
BMI; Body mass index.



**Figure 4.** Relationships graphs of some parameters to each other

**Discussion**

According to the results of this study, it was determined that the number of epileptic seizures decreased as apelin increased and increased as AOPP increased. It was determined that apelin was especially low in patients with generalized type epilepsy, while it was high in complicated febrile patients with the risk of epilepsy. It was also determined that the number of seizures was higher among the patients with

generalized type epilepsy. It was found that the level of 8-OHdG (a DNA damage indicator) decreased as the apelin level increased. The AOPP level was higher in the patients with focal type epilepsy than in the control group and was shown to decrease as age and BMI increased. The obtained results were discussed under the following headings by comparing them with the literature.

**Apelin can decrease the number of seizures by preventing oxidative DNA damage**

A difference was observed between the apelin and 8-OHdG levels in the general comparison between the control and epilepsy groups in this study. When classified based on epilepsy type, it was found that the patients with generalized type epilepsy experienced a more significant decrease in apelin levels than those in the control group. It was also found that there was a negative correlation between apelin and 8-OHdG levels, and a negative correlation between apelin and the number of seizures. After reviewing the relevant literature, it appears that the present study is the first to reveal that apelin might be effective in decreasing the number of epileptic seizures. The studies in the literature reported that apelin is effective in anti-neurodegenerative diseases (10). In the study by Elhady et al. (2018), it was stated that apelin levels did not differ in patients with epilepsy (11). The relevant literature supports the findings of the current study, but does



not make a classification based on epilepsy types. It was found in this study that the apelin level was low in patients with generalized type epilepsy. In a study conducted on rats, it was determined that the epileptic seizure threshold decreased and tonic-clonic latency was significantly inhibited as a result of apelin13 application, and that apelin13 had a protective role on the cortical neurons (10). Accordingly, the finding that apelin was low and the number of seizures was high in the patients with generalized type epilepsy indicated that apelin had a neuroprotective role. Since the relevant literature was quite limited, more detailed studies are needed for better understanding of the mechanism. In the study by Meral et al. (2011), the apelin level increased among the patients who received antiepileptic drug (valproic acid) therapy (12). This study supports the ideas found in the present study that apelin is a protective neuropeptide against epilepsy and epileptic seizures. Zhang et al. (2011) conducted a study on rats with epilepsy and found that the apelin level increased after an epileptic seizure; thus, this had a protective effect on preventing neuron losses (4).

An important indicator of DNA damage induced by oxidative stress is the measurement of the 8-OHdG level, which indicates nuclear DNA damage (13). A significant difference in 8-OHdG levels was found between the control and epilepsy groups in this study. There are a limited number of studies in the literature. Similar to the results of this study, Jarrett et al. (2008) found that mitochondrial DNA damage appeared during epileptic seizures in experimental animals, but there were no differences in the nuclear DNA damage (14). When the correlation analysis of all the data was made in the present study, a negative correlation was found between apelin and 8-OHdG levels. There is no study which examined the correlation between apelin and 8-OHdG level in the literature. However, an increase in 8-OHdG level induced by the use of some antiepileptic drugs was reported (15). Since the present study included patients who were diagnosed with epilepsy for the first time and had yet to be started on drug therapy, apelin can be thought to prevent DNA damage based on its level. More detailed studies should be carried out to better understand the mechanism.

#### **AOPP may lead to an increase in the number of seizures**

According to the data obtained in our study, the number of seizures increased as AOPP which was the product of advanced level protein oxidation increased. Additionally, it was found that AOPP levels were higher in patients with focal type epilepsy. The studies in the literature reported that oxidative stress had a role on the occurrence of some neurodegenerative diseases (16, 17). In a study conducted with patients who had epileptic encephalopathy and used an antiepileptic drug, an increase in AOPP levels (compared to the control group) was reported (18). No difference was observed between the control and epilepsy groups in terms of AOPP levels in the present study. It was observed while the AOPP levels in the control group were lower than those of

both the focal and generalized type epilepsy. There was a significant increase in AOPP in the focal type epilepsy group (n=13) as compared to the control group, while there was an insignificant difference in the generalized type (n=7). These differences might be due to the low number of patients in the generalized group. Therefore, the data obtained indicated that there was increased advanced level protein oxidation among the patients with focal type epilepsy, regardless of any drug use. Further, the present study found a significant positive correlation between AOPP levels and the number of seizures per month. In a relevant study, no significant correlation was found between the number of seizures per month and AOPP levels in adult patients who had epilepsy, drug resistance, and who used one/three different drugs (19). No significant difference was found in the AOPP levels when compared to the control group in the relevant literature. Different results found in the current study might be due to the fact that the groups consisted of child patients and there was no use of drugs. In fact, another result of this study— the decrease in AOPP level based on the increase in age and BMI— supports this correlation. It was also found in this study that BMI and the number of seizures proportionally decreased. According to these results, it makes sense to observe a decrease in the monthly number of seizures based on the decrease in AOPP level as age increased.

#### **Conclusions**

1. It was determined that the number of epileptic seizures decreased as apelin increased and increased as AOPP increased.
2. It was determined that apelin was especially low in patients with generalized type epilepsy, but it was high in complicated febrile patients with the risk of epilepsy.
3. It was determined that the number of seizures was higher among the patients with generalized type epilepsy.
4. It was found that as the level of 8-OHdG—which is a DNA damage indicator—decreased, apelin level increased.
5. It was observed that the AOPP level was higher in the patients with focal type epilepsy than in those in the control group.
6. It was determined that the AOPP levels decreased as age and BMI increased.

---

**Ethical Approval:** The approval of the Harran University Non-Interventional Clinical Studies Ethics Committee (Date:05/01/2017 Decision No: 17/01/19) was obtained to conduct the study.

#### **Author Contributions:**

Concept: V.A., H.Ç

Literature Review: V.A., T.Ö.

Design : V.A., H.Ç

Data acquisition: V.A., M.Ç.

Analysis and interpretation: V.A., T.Ö, M.Ç.

Writing manuscript: V.A., T.Ö.

Critical revision of manuscript: T.Ö., H.Ç.

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

**Financial Disclosure:** This work was supported by the HUBAP (Project # 17051).

## References

1. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Kohling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Progress in Neurobiology*. 2005;77(3):166-200.
2. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur J Neurosci*. 2002;15(9):1499-508.
3. Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain. *Neuroscience*. 2002;113(3):653-62.
4. Zhang XG, Peng X, Fang M, Zhou CL, Zhao FH, Zhang Y, et al. Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model. *Peptides*. 2011;32(9):1793-9.
5. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. A summary of the Institute of Medicine report. *Epilepsy Behav*. 2012;25(2):266-76.
6. Minardi C, Minacapelli R, Valastro P, Vasile F, Pitino S, Pavone P, et al. Epilepsy in Children: From Diagnosis to Treatment with Focus on Emergency. *J Clin Med*. 2019;8(1).
7. Loscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol*. 1997;53(2):239-58.
8. Avanzini G, Franceschetti S. Cellular biology of epileptogenesis. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):33-42.
9. Manea MM, Sirbu A, Dragos D, Dobri AM, Sirbu AG, Tuta S. Epileptic Seizures as the First Manifestation of Fahr's Syndrome. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(3):370-4.
10. Kalantaripour TP, Esmaeili-Mahani S, Sheibani V, Asadi-Shekaari M, Pasban-Aliabadi H. Anticonvulsant and neuroprotective effects of apelin-13 on pentylenetetrazole-induced seizures in male rats. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:258-63.
11. Elhady M, Youness ER, Mostafa RSI, Aziz AA, Hussein R. Oxidative stress contribution to attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Appl Neuropsych-Chil*. 2019;8(4):347-54.
12. Meral C, Cekmez F, Vurucu S, Tascilar E, Pirgon O, Canpolat FE, et al. New adipocytokines (vaspin, apelin, visfatin, adiponectin) levels in children treated with valproic acid. *Eur Cytokine Netw*. 2011;22(2):118-22.
13. Dizdaroglu M. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography mass spectrometry. *Free Radical Res*. 1998;29(6):551-63.
14. Jarrett SG, Liang LP, Hellier JL, Staley KJ, Patel M. Mitochondrial DNA damage and impaired base excision repair during epileptogenesis. *Neurobiol Dis*. 2008;30(1):130-8.
15. Haznedar P, Dogan O, Albayrak P, Tuncer GO, Teber S, Deda G, et al. Effects of levetiracetam and valproic acid treatment on liver function tests, plasma free carnitine and lipid peroxidation in childhood epilepsies. *Epilepsy Res*. 2019;153:7-13.
16. Migliore L, Fontana I, Colognato R, Coppede F, Siciliano G, Murri L. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging*. 2005;26(5):587-95.
17. Perry G, Cash AD, Smith MA. Alzheimer Disease and Oxidative Stress. *J Biomed Biotechnol*. 2002;2(3):120-3.
18. Grosso S, Longini M, Rodriguez A, Proietti F, Piccini B, Balestri P, et al. Oxidative stress in children affected by epileptic encephalopathies. *J Neurol Sci*. 2011;300(1-2):103-6.
19. Pedre LL, Gallardo JM, Chacon LMM, Garcia AV, Flores-Mendoza M, Neri-Gomez T, et al. Oxidative Stress in Patients with Drug Resistant Partial Complex Seizure. *Behav Sci*. 2018;8(6).

# Kolonya ve El Dezenfektanlarının Alkolmetre Ölçümlerine Etkisinin Değerlendirilmesi

## The Evaluation of The Effect of Cologne And Hand Disinfectants on Alcohol Meter Measurements

Kenan KAYA <sup>1</sup> , Büşra DENİZ <sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

### Öz.

**Amaç:** Bu çalışmada, pandemi sürecinde basılı ve çevrimiçi yayın organlarında çokça karşılaştığımız kolonya ve el dezenfektanı gibi maddelerin kullanımı sonrası hatalı alkolmetre ölçümlerinin yapıldığı haberler araştırılmıştır. Hatalı ölçüme neden olmakla suçlanan ürünler ve sonrasında yaşanan süreç üzerinden konuyu tartışmak amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Tanımlayıcı tipte retrospektif bir çalışma olan bu çalışmada 2020 Ocak ile 2021 Mart ayları arasında yayınlanmış, internet aracılığı ile ulaşılabilen haberler incelenmiştir. Tarama sonucunda ulaşılabilen 20 haber örneklemimizi oluşturmuştur.

**Bulgular:** Alkolmetre ölçümlerinde yanlış sonuca neden olmakla suçlanan ürünlerin %40'ını (n=8) kolonya ve el dezenfektanı, %15'ini (n=3) ağız gargaraları oluşturmaktadır. Ölçümün hatalı veya yüksek olduğunu düşünen kişilerin %80'i itiraz amaçlı hastaneye başvurmuştur. Hastaneye başvuranların %81,25'inde (n=13) kandan bakılan alkol düzeyleri '0 promil' olarak bulunmuştur. Kolonya ve el dezenfektanı kullanan sürücülerin tamamı ölçüm yapılmadan kısa bir süre önce bu ürünleri dezenfeksiyon amaçlı ellerine ve yüzlerine sürdüklerini söylemişlerdir. Hatta bu sürücülerin bir kısmı, kendisinden önceki aracın kontrolünün yapıldığı sürede beklerken kolonya veya el dezenfektanı kullandıklarını ifade etmişlerdir.

**Sonuç:** Alkolmetre ile ölçüm yapılmadan önce, sonucu etkileyebileceği düşünülen ürünlerin yakın zamanda kullanımının gerçekleşip gerçekleşmediği sorgulanmalıdır. Gerekli görülen durumlarda sürücü bir süre bekle-tildikten sonra ölçüm yapılması, yanlış pozitif ölçüm sonuçlarıyla karşılaşmamak adına faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Nefes Alkol testi, El dezenfektanı, Gazete, Haberler

### Abstract

**Background:** In this study, the news of incorrect alcohol meter measurements were investigated after the use of substances such as cologne and hand sanitizer, which we encountered a lot in printed and online publications during the pandemic process. It is aimed to discuss the issue through the products accused of causing the incorrect measurement and the subsequent process.

**Materials and Methods:** In this research, which is a descriptive retrospective study, the news published between January 2020 and March 2021, which can be accessed via the internet, were examined. As a result of the scanning, 20 news that could be accessed formed our sample.

**Results:** Cologne and hand sanitizer constitute 40% (n=8) of the products accused of causing incorrect results in alcohol meter measurements and mouthwashes constitute 15% (n=3). 80% of people who think that the measurement is incorrect or high have applied to the hospital for objection purposes. In 81,25% (n=13) of those who applied to the hospital, blood alcohol levels were found to be '0 promile'. All of the drivers who used cologne and hand sanitizer said that they applied these products to their hands and faces for disinfection shortly before the measurement. Some of these drivers even stated that they used cologne or hand sanitizer while waiting during the time of control of the vehicle before them.

**Conclusions:** Before measuring with an alcohol meter, it should be questioned whether the recent use of products that are thought to affect the result has occurred. If necessary, it may be useful to take measurements after the driver has been waiting for a while so as not to encounter false positive measurement results.

**Keywords:** Alcohol breath test, Hand sanitizer, Newspaper, News

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Büşra DENİZ

Çukurova Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Balcalı Hastanesi,  
Adli Tıp Anabilim Dalı,  
Sarıçam, Adana, TÜRKİYE

E-mail: drbusradeniz@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 13.08.2021

Kabul tarihi / Accepted: 05.11.2021

DOI: 10.35440/hutfd.982385

## Giriş

İlk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde görülen Koronavirüs (Covid-19) salgını kısa bir süre içinde dünyayı etkisi altına almıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 11 Mart 2020'de Yeni Tip Koronavirüsü (Covid-19) pandemi olarak ilan etmiştir (1). Bu tarihte Türkiye'de de ilk Covid-19 vakası görülmüştür (2). Bu salgın tüm dünyada birçok konuda bireylerin yaşam tarzlarında, davranışlarında ve alışkanlıklarında değişikliklere neden olmuştur (3). WHO ve T.C Sağlık Bakanlığı'nın Covid-19 virüsünden korunmak için sıklıkla üzerinde durduğu en önemli önlem hijyendir. Ellerin sık sık yıkanması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca hasta insandan yayılan damlacıkların temas edilen nesnelere de kolayca yerleşebildiği bilindiğinden; tüm yüzeylere ve eşyalara temas konusunda dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (1,2). Covid-19 salgını sürecinde temizlik maddelerine olan ilgi artmıştır. Özellikle çok miktarda satın alma ile ilgili yapılan çalışmalarda; kişisel bakım ve hijyen ürünleri ile temizlik malzemelerinde satışların arttığı belirtilmektedir (4,5).

Anadolu Ajansının yaptığı bir haberde; Covid-19 virüsünden korunmak için sağlığı koruyan ekipman ve temizlik malzemelerine talebin arttığı, virüsün Türkiye'de görülmeye başladığı hafta, bir önceki haftaya göre kolonya satışının 34 kat, steril eldivenin 19 kat, el dezenfektanının 10 kat, sabunun 4 kat, medikal maskenin 4 kat, tuvalet kâğıdı satışının ise 3,5 kat arttığı belirtilmektedir (6). Google Trend verilerine göre ise salgının görülmeye başladığı zaman itibarıyla kolonyaya gösterilen ilginin %100'e ulaştığı görülmüştür (7).

Pandemi döneminde el hijyenini korumak amaçlı sık kullanılan kolonya ve alkol bazlı el dezenfektanlarının; trafik denetlemelerinde alkolmetre ile yapılan nefeste alkol ölçümlerinde hatalı sonuçlar vermeye neden olmakla suçlanmaları özellikle son zamanlarda gazete haberlerinde sıkça karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda nefes alkol testinde yanlış pozitif sonuca sebep olan bazı durumların olduğu, alkol bazlı el dezenfektanları, gargaralar, astım tedavisinde kullanılan inhaler ilaçlar, etanol içeren farmasötik preparatlar, ağız spreyleri, bazı kanser ilaçları ve homeopatik preparatların kullanımı sonrası nefes alkol düzeyinin pozitif çıkabileceği söylenmektedir (8-12). Etanol içerebilecek veya tüketimleri sonrası fermentasyon nedeniyle etanol oluşumuna neden olabilecek şalgam, şıra, kefir gibi gıda maddelerinin, enerji içeceklerinin, nefes tazeleyici tabletlerin ve nefeste alkol kokusuna neden olan bazı hastalıkların da nefes alkol testini etkileyebileceği düşünülmektedir (13,14).

Alkolmetre ile yapılan ölçümlerin, nefeste alkol düzeyini etkileyebilecek ürünlerin kullanımı veya tüketilmesinden hemen sonra ya da ilk 15 dakika içinde yalancı pozitif sonuçlara neden olabileceği belirtilmektedir. Ölçümlerde bu duruma dikkat edilmesi, sonucu etkileyebileceği düşünülen ürünlerin kullanımı veya tüketiminin sorgulanması ve

şüphe doğuran bir durum varsa en az 15 dakika beklendikten sonra ölçüm yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (15). Çalışmamızın amacı, alkolmetre ile yapılan ölçümler sonrası görülebilecek yanlış pozitif sonuçlara dikkat çekmek, bu durumdan mağdur olduğunu ifade eden insanların izlediği yolları ve nasıl girişimlerde bulduklarını ortaya koymaktır. Böylelikle mevcut problemin gündeme taşınmasının benzer mağduriyetlerin yaşanmaması için uygun çözümler getirilmesini sağlayabileceği ve bu konuda iyileştirmeler yapılabileceği düşünülmektedir.

## Materyal ve Metod

Tanımlayıcı tipte retrospektif bir çalışma olan bu çalışmada basılı ve çevrimiçi yayın organlarında 2020 Ocak ayı ile 2021 Mart ayı arasında yayınlanan haberler incelenmiş, "trafik denetlemeleri, alkolmetre, hatalı alkol ölçümleri, kolonya ve dezenfektan kullanımının alkolmetreyi etkilemesi" anahtar kelimeleri girilerek alkolmetre ölçümlerine yapılan itirazlarla ilgili haberlere ulaşılmıştır. Tarama sonucunda alkolmetre ölçümlerine yapılan itirazlar ile ilgili ulaşılan 20 haber örnekleme oluşturmuştur.

Alkolmetre ölçümlerine yapılan itirazlar, habere konu olan kişilerin cinsiyeti, yaşı, nefesten alkol ölçümlerinde alkol düzeylerinin kaç promil çıktığı, hangi ürünlerin suçlandığı, suçlanan ürünleri kullandıktan veya tükettikten ne kadar süre sonra ölçüm yapıldığı, alkolmetrede saptanan pozitif ölçümün hatalı veya yüksek olduğunu düşünenlerin itiraz amaçlı hastane başvurusu olup olmadığı, hastane başvurusu olursa kan alkol düzeyinin kaç promil çıktığı, ölçümlerin hangi günlerde yapıldığı, ölçümlerin gündüz saatinde mi, gece saatinde mi (00:00'dan sonra) yapıldığı başlıkları altında incelenerek analiz edilmiştir.

## Bulgular

2020 Ocak ayı ile 2021 Mart ayı arasında yayınlanmış olan, çalışma kapsamında analiz edilen 20 haberden 18'inde olguların sosyodemografik bilgilerine ulaşılabilmiş olup, bu kişilerin tamamının erkek cinsiyette ve yaşlarının 26 ile 74 aralığında olduğu görülmüştür.

Alkolmetre ölçümlerinde yanlış sonuca neden olmakla suçlanan ürünlerin %40'ını (n=8), kolonya ve el dezenfektanlarının, %15'ini (n=3) ise ağız gargaralarının oluşturduğu tespit edilmiştir. Bir kişinin ölçüm yapılmadan önce portakal yediğini, bir kişinin ise yemek yerken içtiği meyve suyu nedeniyle sonucun pozitif çıkmış olabileceğini, alkol kullanmadığını ifade ettiği görülmüştür. İtiraz edilen alkolmetre ölçüm sonuçlarında yanlış sonuca neden olmakla suçlanan ürünler Tablo 1'de gösterilmiştir.

İtiraza konu olan nefes alkol düzeyi ölçümlerinde en yüksek promil değeri 2,28 promil ve suçlanan ürün kolonya iken en düşük ölçüm değeri 0,26 promil ve bu ölçümde suçlanan ürün el dezenfektanıdır.

Gargara kullanımının suçlandığı haberlerin incelemesinde ise ölçülen promil değerlerinin yasal sınır olan 0,5 promilin üzerinde olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 2).

**Tablo 1.** İtiraz edilen ölçümlerde suçlanan ürünler

Suçlanan Ürün	Sayı (n)	Oran
Kolonya	5	%25
El dezenfektanı	3	%15
Ağız gargarası	3	%15
Portakal ve Meyve Suyu	2	%10
Suçlanan ürün yok*	7	%35

\*Kişiler alkolmetre ile ölçülen alkol düzeylerine itiraz etmiş ve alkol kullanmadıklarını ifade etmişlerdir ancak sonucun hatalı çıkmasına neden olduğunu düşündükleri bir üründen bahsetmemişlerdir.

**Tablo 2.** Suçlanan ürünler, nefes ve kan alkol düzeyleri

Suçlanan Ürün	Nefes	
	Alkol Düzeyi	Kan Alkol Düzeyi
Kolonya	0,62 promil	0 promil
Kolonya	0,42 promil	Hastane başvurusu yok
Kolonya	0,56 promil	Hastane başvurusu yok
Kolonya	0,27 promil	0 promil
Kolonya	2,28 promil	0 promil
El Dezenfektanı	0,30 promil	0 promil
El Dezenfektanı	0,26 promil	0 promil
El Dezenfektanı	0,35 promil	Hastane başvurusu yok
Gargara	1,34 promil	0 promil
Gargara	2,0 promil	0 promil
Gargara	1,44 promil	0 promil
Portakal	0,56 promil	0 promil
Meyve Suyu	0,59 promil	0 promil

Alkolmetrede saptanan pozitif ölçümün hatalı veya yüksek olduğunu düşünerek itiraz amaçlı hastaneye başvuran kişilerin örneklemin %80'ini oluşturduğu görülmüştür. Bu kişilerin %81,25'inde (n=13) kan alkol düzeyinin '0 promil' saptandığı, %18,75'inde (n=3) ise kan alkol düzeyinin 0,3 promil altında ölçüldüğü belirtilmektedir. Bu ölçümler ile nefesten ölçülen alkol düzeyleri arasında anlamlı farklar bulunmaktadır (Tablo 3).

**Tablo 3.** Alkolmetre ölçüm sonuçlarına itiraz amaçlı hastaneye başvuran kişilerin kan alkol düzeyleri

Hastane Başvurusu/Kan Alkol Düzeyi	Sayı (n)	Oran
Hastane başvurusu olan	16	%80
Hastane başvurusu olmayan	4	%20
Kan alkol düzeyi 0 promil çıkan	13	%81,25
Kan alkol düzeyi <0,3 promil çıkan	3	%18,75

Kolonya ve el dezenfektanı kullanan sürücülerin tamamı ölçüm yapılmadan kısa bir süre önce bu ürünleri dezenfeksiyon amaçlı ellerine ve yüzlerine sürdüklerini, hatta bir kısmı

kendisinden önceki aracın kontrolü yapılırken beklediği sırada kolonya veya el dezenfektanı kullandıklarını ifade etmişlerdir.

İncelenen haberlerin 18'inde alkolmetre ölçümlerinin yapıldığı gün bilgisine ulaşılabilmiş olup, bu ölçümlerin %66,66'sının (n=12) hafta içi günlerinde, %33,33'ünün (n=6) hafta sonu günlerinde yapıldığı görülmüştür.

Ölçümlerin yapıldığı saat (gece/gündüz) bilgisine 14 haberde ulaşılabilmıştır. Ölçümlerin %57,14'ünün (n=8) gece saatlerinde, %42,85'inin (n=6) ise gündüz saatlerinde yapıldığı tespit edilmiştir.

Yapılan ölçümlere ve verilen cezalara itiraz eden sürücüler kan alkol düzeylerinin tespiti için hastanelere yönlendirilmiş ve alkollü olmadıklarını kan alkol düzeyleri ile ispat etmiş olsalar da bu durum nefes alkol düzeyi ölçümü sonrası ceza yazılmasına engel olmamıştır. Alkolmetre ile yapılan ölçüm sonucuna itiraz eden sürücüler verilen cezaların iptali için mahkemeler aracılığıyla itiraz yoluna gitmişlerdir.

## Tartışma

Sağlığın birçok alanında kullanılan testlerin ve tarama cihazlarının günümüz teknolojisinde bile %100 güvenilirliği ve özgüllüğü olmadığı gibi alkol taramalarında kullanılan ölçüm cihazlarının da yanlış negatif veya pozitif sonuçlar vermesi kaçınılmazdır. Bu cihazlarla yapılan ölçümlerde yanlış pozitif sonuçların alınmasının kişilere çeşitli yaptırımları ve Türk Ceza Kanunu hükümlerine göre cezaları vardır. Bu nedenle trafik denetlemelerinde yapılan tarama testleri ile elde edilen pozitif sonuçların gerekli görüldüğü hallerde ikinci kez ölçüm yapılarak veya farklı ölçüm methodlarıyla teyit edilmesi gerekmektedir (16). Adli açıdan ceza muhakemesine delil olabilecek bir alkolmetre ölçümünün en az 10 dakika beklendikten sonra tekrarlanması gerektiği belirtilmektedir (17).

Kişinin alkol kullanmadığı halde nefesten ölçülen alkol düzeyinin pozitif çıkması alkolmetre yanlış pozitif ölçümleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatür taramasından anlaşıldığı üzere nefesten alkol düzeyi ölçümlerinde yaşanan yanlış pozitifliklerin; gastroözofageal reflü, diyabet gibi hastalıklar ve yüksek karbonhidratlı yiyecekler tüketmek gibi temellerinin yanında kolonya, el dezenfektanı, gargara, kişisel bakım ürünleri ve bazı farmasötik preparatların kullanımı, bazı besinler ve meyve sularının tüketimi sonrası da erken dönemde yanlış pozitif ölçümlere neden olabildiği belirtilmektedir (18,19).

Bu çalışmada kolonya, el dezenfektanı veya gargara kullanımları sonrasında kısa bir süre içerisinde ölçüm yapıldığını ifade eden kişilerde alkolmetre ölçümlerinin yanlış pozitif sonuçlar verdiği görülmüştür.

2019 yılında Karabulut ve ark. yaptığı bir çalışmada iki farklı marka gargara, ağız spreyi ve tıraş kolonyasını 30 sağlıklı gönüllüye kullandırmış ve sonrasında yapılan nefes alkol düzeyi ölçümlerinin 0,5 promil üzerinde olduğunu bildirilmişlerdir (20). İtalya'da Foglio Bonda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise gönüllü kişilerin alkol içerdiği bili-

nen gargaların kullanımı sonrası nefesten alkol düzeylerinin ölçüldüğü, 10. dakikada yapılan ölçümlerin sıfırıncı dakikada yapılabildiğine göre anlamlı derecede farklı olduğu belirtilmektedir (21). Modell ve ark. yaptıkları bir çalışmada, alkolmetrede yanlış pozitif ölçümlere en sık ağız bakım ürünlerinin neden olduğunu bildirmişlerdir (22). Bizim araştırmamızda kolonya ve el dezenfektanının sayıca ağız bakım ürünlerinden yüksek çıkmasının nedeninin pandemi döneminde olmamız ve el hijyenini sağlama amaçlı bu ürünlerin bu dönemde sık kullanılması kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Alkolmetre cihazı ile yapılan ölçümün; usulüne uygun yapılmadığı, iki defa tekrarlanmadığı veya ölçümü yapan aletin kalibrasyonunun iyi olmadığı durumlarda hatalı ölçümler yapılabileceği söylenmektedir. Yapılan çalışmalarda yüze kolonya sürülmesiyle 1-2 dakika içinde cihazın 0,20-0,30 promil (%20-30 mg) alkol gösterdiği, 3-4 dakika içinde etkisinin kaybolduğu, %70'lik alkolle ağız çalkalandığında yaklaşık 15 dakika içinde etkisinin kaybolduğu, deodorant ve spreylerin cihazları en çok 1 dakika ve düşük oranlarda etkilediğinin görüldüğü belirtilmektedir (17).

Bilimsel çalışmalarda, alkole toleransın ve metabolize etme süresinin kişiler arasında farklılık gösterebileceği, aynı kişide farklı zamanlarda dahi değişebileceği, kişinin yaşı, kilosunu, cinsiyeti, metabolizma hızı gibi pek çok faktöre bağlı olarak vücuttaki alkolün elimine edilme hızının değişebileceği belirtilmektedir. Adli tıp uygulamalarında kan alkol düzeyinin bir saatte ortalama 15 mg/dl (0,15 promil) azaldığı kabul edilmektedir. Ölçümlerde zamanın öneminin bazen gözden kaçtığı, bu sebeple ölçüm zamanının sağlıklı kaydedildiğinin teyidinin gerektiği görülmektedir.

Alkolün solunum havası ile atılma hızı ve kandaki alkol yüzdesi ilişkisinden yola çıkılarak oluşturulan alkolmetrelerde; ağızda alkol bulaşıklığı olması ya da alkol alımını takiben ilk 15 dakika içerisinde (bazı kaynaklarda 25-45 dk) ölçüm yapılması durumunda, solunum havasındaki alkolün kan alkolünden yüksek yanlış çıkabildiği, ayrıca ölçümlerin güvenliği açısından ölçümde kullanılan cihazların bakımı ve kalibrasyonunun düzenli yapılması gerektiği dikkat edilmesi gereken hususlardır.

Araştırmamızda alkolmetre ölçümlerine yapılan itirazlara ilişkin gazete haberleri saptanmış ve incelenmiştir. Evreni 15 ay olan bu araştırmada yalnızca 20 haberin bulunması, belirlenen tarih aralığında alkolmetre ölçümlerine yapılan itirazların yalnızca 20 adet olduğu anlamına gelmemektedir. Resmi kurum ya da kuruluşlar tarafından alkolmetre ile yapılan ölçümlerde hata veya ölçümlere yapılan itiraz oranını belirleyecek bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu bağlamda örneklemimizin evrenin içerisinde ne kadar yer kapladığı hususunda yorum yapmak doğru olmayacaktır.

Bu çalışmada ölçüm sonuçlarına itiraz eden sürücülerin; kolonya, el dezenfektanı, gargara kullandıktan veya portakal/meyve suyu tükettikten kısa bir süre sonra ölçüm yapıldığını ifade etmeleri, hastane başvurusu olanların tamamının kan alkol düzeylerinin 0 promil saptanması, alkolmetre ile ölçüm yapılmadan önce sonucu etkileyecek şüpheli ürün

kullanımının sorgulanması ve daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği üzere bu gibi durumlarda sürücünün en az 15 dakika bekletildikten sonra tekrar ölçüm yapılması gerektiğinin önemini ortaya koymaktadır.

Gazetelere konu olan alkolmetre ölçüm sonuçlarına itiraz davaları benzer sorunla karşılaşan insanları haklarını arama konusunda ve izleyeceği yol konusunda bilinçlendirmiştir. İncelenen haberlerde mağduriyet yaşayan kişilerin okuduğu veya izlediği haberlerde benzer olayları daha önce başkalarının da yaşadığını gördüğünü dile getirdiği, haberlerin bu konuda farkındalık yarattığı dikkat çekmiştir.

Alkolmetreler ve ölçüm sonuçları ile ilgili yapılan çalışmaların amacı; ülkemizde ve dünyada yaşanan olgular üzerinden alınan bilirkişi raporları ve yapılan araştırmalar ile olası yanlış pozitif sonuçların önüne geçebilmek, sistemde yaşanan aksaklıkların önlenmesine yardımcı olarak mevcut sistemi iyileştirmek ve adli makamlara yardımcı olmaktır (23).

## Sonuç

Nefes alkol testinde pozitif sonuç saptanan ancak alkol almadığını ifade eden ve yapılan ölçüme itiraz eden sürücülerin, zaman kaybetmeden kan ve/veya idrar alkol düzeylerine bakılması ve nörolojik muayeneyi de kapsayan ayrıntılı tıbbi muayenesinin yapılması için en yakın hastaneye yönlendirilmesi gerekmektedir. Bu alanda yaşanan problemlerin daha çok gündeme getirilmesi ve konu üzerinde daha geniş kapsamda çalışmalar yapılması, yaşanacak mağduriyetlerin önüne geçilmesi için uygun çözümler üretilmesine fayda sağlayacaktır.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Ulaşılabilen bilgi ve belgeler sınırlı olduğu için olguların tamamının yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri, alkolmetre ölçümlerinde yanlış pozitif sonuca neden olmakla suçlanan ürünlerin neler oldukları, alkolmetre ile ölçüm yapıldıktan ne kadar süre sonra hastaneye başvurdukları gibi ayrıntıların bir kısmına ulaşılamamıştır. Örneklem sınırlı olduğu bu çalışmada tüm olguların istenen verilerine ulaşılamaması ve gazete haberlerine yansımaya ulaşamaması değerlendirilmeye alınmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

**Etik onam:** Çalışmamız gazete haberlerine yansıyan olgular üzerinden değerlendirilme yapılan bir araştırma makalesi olduğu için etik kurul onay belgesine ihtiyaç duyulmamıştır

## Yazar Katkıları:

**Konsept:** K.K.

**Literatür Tarama:** K.K., B.D.

**Tasarım:** K.K., B.D.

**Veri toplama:** K.K., B.D.

**Analiz ve yorum:** K.K., B.D.

**Makale yazımı:** B.D.

**Eleştirel incelenmesi:** K.K., B.D.

**Çıkar Çatışması:** Yok

**Finansal Destek:** Yok

**Kaynaklar**

1. World Health Organization. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-COV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı Rehberi. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyojive-tani.html>.
3. Çiçek B, Şahin H, Erkal S. "Covid-19 Hijyen Ölçeği": Bir Ölçek Geliştirme Çalışması. *Turkish Studies*. 2020;15(6):339-350. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.45906>.
4. Yavuz F. Tarıma Koronavirüs Etkisi. *Kriter. Aylık Siyaset Toplum ve ekonomi Dergisi*. 2020;5(46):86-89.
5. Torun Kayabaşı E. Covid-19'un Piyasalara ve Tüketici Davranışlarına Etkisi. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*. 2020;7(5):15-25. ISSN:2148-9963.
6. Günyol A. Koronavirüs ile birlikte Türkiye'de e-ticaret satışları arttı. 2020. <https://www.aa.com.tr/tr/ekonomi/koronavirus-ile-birlikte-turkiyede-e-ticaret-satislari-artti-1772734>.
7. Güven H. Covid-19 Sürecinde E-Ticaret Sitelerine Yöneltilen Müşteri Şikâyetlerinin İncelenmesi. *Turkish Studies*. 2020;15(4):511-530. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.44354>
8. Hautemaniere A, Cunat L, Ahmed-Lechehebb D, Hajjard F, Gerardind F, Morel Y et al. Assessment of exposure to ethanol vapors released during use of alcohol-based hand rubs by healthcare workers. *J Infect Public Health*. 2013;6(1):16-26. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2012.09.015>
9. Gomez HF, Moore L, McKinney P, Phillips S, Guven H, Brent J. Elevation of breath ethanol measurements by metered-dose inhalers. *Ann Emerg Med*. 1995;25(5):608-11. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(95\)70172-9](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(95)70172-9)
10. Boatto G, Trignano C, Burrai L, Spanu A, Nieddu M. Effects of homeopathic mother tinctures on breath alcohol testing. *J Forensic Sci*. 2015;60:231-233. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12662>.
11. Fries H, Hitzschke M, Lordicka F. A different kind of relapse: Ethanol as an additive in chemotherapy formulations. *Oncol Res Treat* 2019;42:350-353. <https://doi.org/10.1159/000497216>.
12. Haq MW, Batool M, Ahsan SH, Qureshi NR. Alcohol use in mouthwash and possible oral health concerns. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(3):186-90. PMID:19288954.
13. Tümer AR, Lale A, Gürler M, Yıldırım MŞ, Kaynak AD, Akçan R. The effects of traditional fermented beverages on ethanol, ethyl glucuronide and ethyl sulphate levels. *Egypt J Forensic Sci*. 2018;8:33. <https://doi.org/10.1186/s41935-018-0064-8>.
14. Hossain M, Jahan I, Akter S, Hasan M, Uddin K, Shawan M et al. Ethanol content in different energy drinks available in Bangladesh. *Jahangirnagar University Journal of Biological Sciences*. 2017;5(2):57-60. <https://doi.org/10.3329/jujbs.v5i2.32531>.
15. Ignacio-García JM, Ignacio-García JM, Almenara-Barrios J, Chocrón-Giraldez MJ, Hita-Iglesias C. A comparison of standard inhalers for asthma with and without alcohol as the propellant on the measurement of alcohol in breath. *Journal of Aerosol Medicine*. 2005;18(2):193-197. <https://doi.org/10.1089/jam.2005.18.193>.
16. Aşirdizer M, Hekimoğlu Y. Trafikte Yol Kenarı Alkol, Uyuşturucu ve Uyarıcı Tarama Testleri: Tarihiçesi, Gelişimi ve Günümüzde Kullanımı. *Adli Tıp Bülteni*. 2015;20(3):181-187. <https://doi.org/10.17986/blm.2015314267>.
17. Türk Ceza Yasasına Göre Alkollü Araç Kullanmanın Güvenli Sürüş Yeteneğine Etkileri Çalıştay Sonuç Bildirgesi, *Adli Bilimler Dergisi*. 2009;8(4). [http://www.turkhukukustesi.com/makale\\_1159.htm](http://www.turkhukukustesi.com/makale_1159.htm).
18. Baduroğlu E, Durak D. Alkol ile İlgili Adli Tıp Sorunları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010;36(2):65-71. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/420944>
19. Uysal C: Solunum Havasında Alkol Düzeyini Etkileyen Etmenler: Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, 2009.
20. Karabulut D, Özbunar E, Aydoğdu M, Akgür S. Kişisel Bakım Ürünlerinin Kullanımı Sonrası Nefeste Alkol Saptanması. *Adli Bilimler ve Suç Araştırmaları Dergisi*. 2019;1(1):22-35. ISSN: 2687-3397.
21. Foglio-Bonda PL, Poggia F, Foglio-Bonda A, Mantovani C, Pattarino F, Giglietta A. Determination of breath alcohol value after using mouthwashes containing ethanol in healthy young adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(14):2562-6. <https://www.europeanreview.org/article/9223>.
22. Modell JG, Taylor JP, Lee JY. Breath Alcohol Values Following Mouthwash Use. *JAMA*. 1993;270(24):2955-6. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240067034>
23. Dağlıoğlu N. İnsan Performans/Davranış Toksikolojisi, Trafikte Alkol ve Madde Kullanımı. Akgür SA, Dağlıoğlu N, ed. *Temel Adli Toksikoloji*, 1. Baskı, Akademisyen Kitabevi, Ankara, 2018:25-44.

# The Effect of Nurses Coronavirus Fear on Health Promoting and Protective Behaviors

## Hemşirelerin Koronavirüs (Covid-19) Korkusunun Sağlığı Geliştirici ve Koruyucu Davranışlara Etkisi

Fatma ERSİN<sup>1</sup>, Gül KILIÇ DEDEOĞLU<sup>2</sup>, Rabia KÜRÜMLÜOĞLUGİL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Harran University, Faculty of Health Sciences, Department of Public Health Nursing, Sanliurfa, TURKEY

<sup>2</sup> Harran University, Research and Application Hospital, Sanliurfa, TURKEY

<sup>3</sup> Harran University, Faculty of Health Sciences, Department of Psychiatric Nursing, Sanliurfa, TURKEY

**Background:** It Fear that individuals experience is effective on health promoting behaviors. Thus, it is believed that the fear of Covid-19 experienced by nurses who are primarily responsible for patient care in the pandemic process, affects health promoting and protective health behaviors. The study was conducted to determine the impact of nurses' fear of the coronavirus on health promoting and protective health behaviors.

**Materials and Methods:** The descriptive study was carried out with nurses working in a university hospital. The sample comprised 301 nurses. In collection of the data the introductory information form, fear of the coronavirus scale and health promoting and protective health behaviors scale were used. In the analysis of the data, descriptive statistics (number, percentage, mean), independent groups t test, analysis of variance, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis analysis and correlation analysis were performed.

**Results:** The nurses obtained 25.20±5.49 points from the fear of the coronavirus scale and 85.29±8.63 points from the health promoting and protective health behaviors scale on average. A moderately significant correlation existed between the score averages of the fear of the coronavirus scale and health promoting and protective health behaviors scale in a positive direction.

**Conclusions:** As a consequence, it was seen that the nurses' score averages of the fear of the coronavirus scale and health promoting and protective health behaviors scale were not up to the mark. In addition, considering that a moderate correlation exists between the fear of the coronavirus and health promoting and protective health behaviors; it can be recommended to conduct interventions to reduce the fear of the coronavirus.

**Key Words:** Fear of the coronavirus, Health promoting and protective health behaviors, Nurse

### Öz.

**Amaç:** Bireylerin yaşadıkları korku, sağlığı geliştirici davranışlar üzerinde etkilidir. Bu nedenle pandemi sürecinde hasta bakımından birinci derecede sorumlu olan hemşirelerin yaşadığı Covid-19 korkusunun sağlığı geliştirici ve koruyucu sağlık davranışlarını etkilediği düşünülmektedir. Çalışma, hemşirelerin koronavirüs korkusunun sağlığı geliştirici ve koruyucu davranışlara etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

**Materyal ve Metod:** Tanımlayıcı tipte bir çalışma bir üniversite hastanesinde gerçekleştirilmiştir. Örneklemi 301 hemşire oluşturmuştur. Verilerin toplanmasında Tanıtıcı Bilgi Formu, Koronavirüs Korkusu Ölçeği ve Sağlığı Koruyucu ve Geliştirici Davranışlar Ölçeği kullanılmıştır. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama), bağımsız gruplarda t testi, Varyans analizi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis analizi ve Korelasyon analizi yapılmıştır.

**Bulgular:** Hemşirelerin koronavirüs (Covid-19) korkusu ölçeği puan ortalaması 25.20 ± 5.49, sağlığı geliştirici ve koruyucu davranışlar ölçeği puan ortalaması ise 85.29 ± 8.63 olarak saptanmıştır. Hemşirelerin koronavirüs (Covid-19) korkusu ölçeği puan ortalaması ve sağlığı geliştirici ve koruyucu davranışlar ölçeği puan ortalaması arasında orta düzeyde, pozitif yönde, anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

**Sonuç:** Sonuç olarak hemşirelerin koronavirüs korkusu ölçeği ile sağlığı geliştirici ve koruyucu sağlık davranışları ölçeği puan ortalamalarının yeterli düzeyde olmadığı görüldü. Ayrıca koronavirüs korkusu ile sağlığı geliştirici ve koruyucu sağlık davranışları arasında orta düzeyde bir ilişki olduğu düşünüldüğünde; koronavirüs korkusunu azaltmak için müdahalelerde bulunulması önerilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Koronavirüs korkusu, Sağlığı geliştirici ve koruyucu davranışlar, Hemşireler

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Fatma ERSİN

Harran University,  
Faculty of Health Sciences,  
Department of Public Health Nursing,  
Sanliurfa, TURKEY

E-mail: fatmaersin1@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 26.08.2021

Accepted / Kabul tarihi: 17.09.2021

DOI: 10.35440/hutfd.987517



## Introduction

The deadly effects of pandemic outbreaks, such as SARS (severe acute respiratory failure syndrome), MERS-CoV infection (Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Infection), influenza, which we have experienced consecutively over the past 20 years, have gradually increased the awareness of health authorities, policy makers, and the society (1). Covid-19 is an important public health problem (2) that is negatively affecting the mental health of the society (3,4). The healthcare professionals who provide health services to the society are at the highest risk of exposure to the infection and the factors causing the pandemic. Healthcare workers are risking their lives while combating this pandemic (1). Healthcare workers are most affected, most vulnerable (5), and at highest risk during the deadly outbreaks in the past, such as SARS (6), Ebola (7), MERS – CoV (8,9) and currently the Covid-19 pandemic (10). The concern is not only the direct interaction of healthcare workers with patients but also the increasing number of healthcare professionals who are contracting serious infections (5). In particular, nurses have direct exposure and contact with patients due to their nursing roles. Studies examining the psychosocial effects of SARS on hospital staff reported that nurses were the most affected occupational group (11,12).

In an epidemic, the psychology of nurses can be negatively affected. Studies have reported that the Covid-19 pandemic negatively affects the psychological health of nurses (3,4,13). In a study by Pappa et al., nurses experienced more anxiety and depression compared to other healthcare workers (14). In a study of Labrague and De los Santos, Covid-19 fear levels of nurses were demonstrated to be above moderate level (2). The fear experienced by the nurses affects their health-promoting behaviors, well-being, and performance at work (15). Health promotion strengthens awareness of individuals, affects their attitudes, and determines their alternatives. Thus, it enables individuals to make conscious choices in order to improve their physical and social environment, to change their behavior in this process, and to reach an optimal level of physical and mental health (16). Therefore, the present study was conducted to determine the effect of nurses' fear of Covid-19, which constitutes an important group among health professionals, on health promoting and protective behaviors.

## Materials and Methods

### Study design

This descriptive study was conducted with nurses working in a university hospital. The study participants comprised 417 nurses and no sampling method was used. The sample comprised 301 nurses who voluntarily agreed to participate in the study. The study was conducted between 15 November 2020 and 14 December 2020 in a university hospital.

### Instruments

Introductory Information Form, Coronavirus (Covid 19) Fear Scale, and Promotive and Protective Health Behaviors Scale

were used for data collection.

### The Introductory Information Form:

The Introductory Information Form consisted of 19 questions on the socio-demographic characteristics of the nurses (age, gender, marital status, education status, professional experience (year), income status, health perception) and their characteristics about coronavirus (safety glasses, N95 mask, surgical mask, medical gown, medical gloves, safety face shields, when I come home from work, I take off my clothes immediately, when I come home from work, I wash my hand and face with soap and water, I disinfect the tools/equipment I use when I come home from work).

### Coronavirus (Covid-19) Fear Scale:

Coronavirus (Covid-19) Fear Scale was developed by Ahorsu et al. (2020) (15) and its validity and reliability study in Turkey were made by Bakioğlu et al. (2020) (17). CFS is a 5-point Likert type scale consisting of 7 questions. There are no reverse items in the scale. The total score obtained from all items of the scale reflects the level of coronavirus fear (Covid-19) experienced by an individual. The scores that can be obtained from the scale range between 7 and 35. High scores indicate high levels of coronavirus fear. The Cronbach's alpha coefficient of the scale is 0.82 (17). In the present study, the Cronbach's alpha coefficient of the scale was 0.90.

### Promotive and Protective Health Behaviors Scale:

Developing Promotive and Protective Health Behaviors Scale was developed by Bostan et al. (2016) and comprises 24 items grouped under three factors. This 5-point Likert type scale is graded as "Never 1," "Rarely 2," "Sometimes 3," "Mostly 4," and "Always 5." Items 1, 3, 4, 5, 12, 13, 14, 23 are negative statements and hence they are calculated in reverse. It should be considered that a person with a low score on the scale does not exhibit health-promoting behaviors (i.e., regular exercise, meeting physiological needs such as eating and drinking, making time for self and environment) and protective behaviors. The minimum score that can be obtained from the scale is 24 and the maximum score is 120. The Cronbach alpha coefficient of the scale is 0.83 (16). In the present study, the Cronbach alpha coefficient of the scale was 0.70.

### Data Analysis

Data were collected face to face. SPSS 22.00 package program was used to evaluate the data. Descriptive statistics (number, percentage, mean), independent groups' t-test, Variance analysis, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis analysis and correlation analysis were used for data analysis.

## Results

56.8% of the nurses were in the 26–35 age group, 74.8% were females, 50.2% were married, 65.1% were associate degree graduates, 76.8% had been in this profession for 1–10 years, 51.8% perceived their income as 'good', and 49.5% expressed their perception of health as 'moderate' (Table 1).

**Table 1.** Socio-demographic characteristics of nurses.

Variables	Number (n)	Percent (%)
<b>Age</b>		
18-25	81	26.9
26-35	171	56.8
36-45	45	15.0
46-55	4	1.3
<b>Gender</b>		
Female	225	74.8
Male	76	25.2
<b>Marital Status</b>		
Married	151	50.2
Single	150	49.8
<b>Education Status</b>		
High School	86	28.6
Associate Degree/Undergraduate	196	65.1
Master/Doctorate	19	6.3
<b>Professional experience</b>		
1-10	231	76.8
11-20	63	20.9
21-30	7	2.3
<b>Income Status</b>		
Good	156	51.8
Medium	138	45.8
Bad	7	2.3
<b>Health Perception</b>		
Good	118	39.2
Medium	149	49.5
Bad	34	11.3
<b>Total</b>	<b>301</b>	<b>100.0</b>

All nurses stated that they used protective equipment in working environments, 33.9% stated that they worked with

Covid-19 patients, 31.9% used protective glasses, 34.9% used N95 masks, 95% used surgical masks, 33.9% used medical gowns, 83.1% used gloves, and 35.2% stated that they used a face shield, 76.7% stated that they thought they contracted Covid-19, 55.1% got themselves tested, 12% of them had positive test results, and 19.9% were quarantined. Of those who did not wish to spread the virus to their home/family, 2.7% stated that they took off their clothes immediately, 7.3% washed their hands and face with soap, and 20.6% disinfected their tools/equipment. The mean CFS score was  $25.20 \pm 5.49$ , and the mean Promotive and Protective Health Behaviors Scale score was  $85.29 \pm 8.63$  (Table 2).

**Table 2.** Nurses' coronavirus fear (covid-19) scale and health promoting and protective behaviors scale mean scores

Scales	X ± SD	Min - Max Scores
<b>Coronavirus (Covid-19) Fear Scale</b>	25.20±5.49	07.00 - 35.00
<b>Health Promoting and Protective Behaviors Scale</b>	85.29±8.63	51.00-117.00

A significant difference was found between the mean Coronavirus (Covid 19) Fear Scale scores with respect to the nurses' gender ( $t = 5.912, p = 0.000$ ), income (K-W = 8.607,  $p = 0.014$ ), and perception of health ( $F = 4.615, p = 0.011$ ). In addition, a significant difference was found between mean HPPBS scores with respect to marital status ( $t = -2.008, p = 0.046$ ) and income status (K-W = 8.653,  $p = 0.013$ ) (Table 3).

**Table 3.** Comparison of mean coronavirus (covid-19) fear scale and health promoting and protective behaviors scale scores according the socio-demographic characteristics of the nurses

Features	n	Scales			
		Coronavirus (Covid-19) Fear Scale	Health Promoting and Protective Behaviors Scale	Statistical Value	Value
<b>Age</b>					
18-25	81	25.46±5.64	86.66±9.91	K-W=4.465	K-W=3.480
26-35	171	25.54±5.21	85.11±7.82	p=.215	p=.323
36-45	45	23.71±6.14	83.66±8.64		
46-55	4	22.75±4.99	83.75±13.28		
<b>Gender</b>					
Female	225	26.24±5.03	85.22±9.08	t=5.912	t= -.254
Male	76	22.16±5.69	85.51±7.18	p=.000	p=.800
<b>Marital Status</b>					
Married	151	25.06±5.45	84.30±8.18	t= -.474	t= -2.008
Single	150	25.36±5.54	86.30±8.98	p=.636	p=.046
<b>Education Status</b>					
High School	86	24.41±5.51	84.90±9.09	K-W=5.553	K-W=5.393
Associate Degree/Undergraduate	196	25.74±5.35	85.90±8.09	p=.062	p=.067
Master/Doctorate	19	23.26±6.17	80.73±10.77		
<b>Professional experience (year)</b>					
1-10	231	25.56±5.28	85.61±8.69	K-W=3.857	K-W=4.717
11-20	63	24.41±6.12	84.50±8.30	p=.145	p=.095
21-30	7	20.86±4.14	81.86±9.71		
<b>Income Status</b>					
Good	156	25.84±4.98	86.11±7.80	K-W=8.607	K-W=8.653
Medium	138	24.81±5.75	84.84±9.29	p=.014	p=.013
Bad	7	18.86±7.15	75.86±7.71		
<b>Health Perception</b>					
Good	118	24.73±5.90	85.10±9.25	F= 4.615	F= .646
				p= .011	p= .525

In the study, a significant difference was found when mean Coronavirus (Covid 19) Fear Scale scores were compared with respect to 'thinking of having Covid-19' ( $t = 4.695$ ,  $p = 0.000$ ), 'getting tested for Covid-19' ( $t = 3.536$ ,  $p = 0.000$ ), 'receiving a positive test result' ( $t = -3.591$ ,  $p = 0.000$ ), and 'being quarantined' ( $t = 4.196$ ,  $p = 0.000$ ). In addition, Coronavirus (Covid 19) Fear Scale scores of the nurses who were supported by their family ( $25.53 \pm 5.00$ ) and working with Covid-19 patients ( $25.57 \pm 5.80$ ) during the pandemic were higher compared to others. No significant difference was found in Developing Promotive and Protective Health Behaviors Scale scores with respect to working with Covid-19

patients ( $t = 0.082$ ,  $p = 0.935$ ), thinking of having Covid-19 ( $t = 1.611$ ,  $p = 0.108$ ), getting tested for Covid-19 ( $t = 1.642$ ,  $p = 0.102$ ), and being quarantined ( $t = 0.505$ ,  $p = 0.614$ ).

A significant difference was found in mean Coronavirus (Covid 19) Fear Scale scores with respect to using a surgical mask ( $Z = -2.479$ ,  $p = 0.013$ ), using gloves ( $t = 2.647$ ,  $p = 0.009$ ), and washing hands and face with soap after coming home ( $Z = -2.806$ ,  $p = 0.005$ ) (Table 4).

A moderate, positive, and significant correlation was found between mean Coronavirus (Covid 19) Fear Scale scores and mean Developing Promotive and Protective Health Behaviors Scale scores ( $r = .398$ ,  $p = 0.000$ ) (Table 5).

**Table 4.** Comparison of certain behaviors of nurses and mean coronavirus fear scale scores

Behaviors	Mean Coronavirus (Covid-19) Fear Scale Scores		
	n	X ± SD	Statistical Value
<b>Protective Glasses</b>			
Yes	96	25.66±6.01	t= .989
No	205	24.99±5.23	p= .324
<b>N95 Mask</b>			
Yes	105	25.49±5.89	t= .639
No	196	25.06±5.27	p= .524
<b>Surgical Mask</b>			
Yes	286	25.41±5.35	<b>Z= -2.479</b>
No	15	21.26±6.84	
<b>Medical Gown</b>			
Yes	102	25.56±5.94	t= .790
No	199	25.03±5.25	p= .430
<b>Medical Gloves</b>			
Yes	250	25.58±5.41	<b>t= 2.647</b>
No	51	23.37±5.56	<b>p= .009</b>
<b>Face Shields</b>			
Yes	106	25.31±6.18	t= .237
No	195	25.15±5.09	p= .813
<b>When I come home from work, I take off my clothes immediately</b>			
Yes	8	27.75 ± 2.82	Z= -1.465
No	293	25.13 ± 5.53	p=.143
<b>When I come home from work, I wash my hand and face with soap and water</b>			
Yes	22	21.95 ± 5.51	<b>Z= -2.806</b>
No	279	25.46 ± 5.42	<b>p=.005</b>
<b>I disinfect the tools/equipment I use when I come home from work.</b>			
Yes	62	26.04 ± 5.37	t= 1.352
No	239	25.00 ± 5.51	p= .177

**Table 5.** Relationship between coronavirus fear (Covid-19) scale and health promoting and protective behaviors scale scores of nurses

	Total Score Average of Health Promoting and Protective Behaviors Scale	
	r	p
Total Score Average of the Coronavirus (Covid-19) Fear Scale	.398	.000

## Discussion

This study was conducted to determine the effect of nurses' coronavirus fear (Covid-19) on health promoting and protective behaviors. In our study, the mean Covid 19) Fear Scale score of nurses was high ( $25.20 \pm 5.49$ ). There are limited studies on nurses' coronavirus fear in the literature (2). In a study conducted by Labrague, the coronavirus fear levels of nurses were found to be 19.92 (SD = 6.15) above the moderate level (2). In another study, fear was stated as the most frequently expressed emotion by healthcare professionals (18). On examining the studies in which the level of fear was investigated in the general population, mean coronavirus fear was 22.2 (SD = 5.9) in the study of Gritsenko et al. (2020), 17.2 (SD = 4.7) in the study of Reznic et al. (2020),

and 19.44 (SD = 6.07) in the study of Bakioğlu et al. (2020) (17,19,20). The high coronavirus fear levels of nurses obtained in the present study

was as expected. This is because nurses are directly involved in patient care and their risk of contracting infection is higher than the general population.

This risk may contribute to fears of infecting others, including family members or friends, or of being unknowingly infected. In addition, increasing number of patients and patient burden, provision of coronavirus-related measures, (2,21) social distancing, imposed restrictions, and associated concerns may increase fears among nurses.

In the present study, higher levels of coronavirus fear were found in women, single participants, those with an associate degree or bachelor's degree, those with 1–10 years of professional experience, and those with a good income. Labrague et al. (2020) found that nurses' coronavirus fear levels were higher in married women and those with master's and doctorate degrees (2). In another study conducted with university students, it was stated that the coronavirus fear was higher in women. In the present study, the results showed nurses with 1–10 years of professional experience had high coronavirus fear levels is as expected.

This is because the Covid-19 pandemic is an unprecedented event in 10 years. In addition, the low coronavirus fear level of nurses with master's and doctorate degrees in this study suggests that their awareness level about the Covid-19 pandemic is high.

In the present study, nurses who used protective glasses, N95 masks, surgical masks, medical gowns, gloves, face protective visors to protect against coronavirus, who took off their clothes immediately after returning home from work, washed their hands with water and soap, and disinfected the tools and equipment they used had higher fear levels. There are no studies in the literature comparing nurses' coronavirus fear and protective behaviors. It is important that nurses, who constitute the largest mass of healthcare professionals and who have the closest contact with sick individuals, take protective measures in order to protect and keep themselves, patients, relatives, and families safe (22).

The results obtained in the present study show that nurses' coronavirus fear causes them to perform protective behaviors. In addition, the correlation between the Covid 19) Fear Scale and the Promotive and Protective Health Behaviors Scale supports this result.

A moderate, positive, and significant correlation was found between the Covid 19) Fear Scale and the Promotive and Protective Health Behaviors Scale mean scores of nurses. We could not find any studies in the literature on this subject. This result obtained in the present study shows that as the level of coronavirus fear increases, the level of health-promoting and -protective behaviors of nurses also increases. This shows that fear leads the nurses toward positive health behaviors. In addition, the fact that the mean Promotive and Protective Health Behaviors Scale scores of

nurses are above moderate levels supports this result.

Social support is very important in reducing the fear level of individuals. In the present study, the fear levels of the nurses who received support from their families were higher than those who received support from the institution and their friends. In another study, it was stated that increased social support decreased the fear level of nurses (23). In the present study, the high level of fear of the nurses with family support suggests that they have serious concerns of transmitting the disease to their families.

### Conclusion

In conclusion, the coronavirus fear levels of nurses were found to be high. In addition, it was observed that the fear levels of nurses who engaged in protective behaviors were high. It is seen that there is a moderate, positive, and significant correlation between the coronavirus (covid-19) fear scale and the promotive and protective health behaviors scale scores.

Covid-19 pandemic has affected the mental health of the society. Accordingly, practices aimed at supporting the mental health of society, especially the nurses who are at highest risk, are important for community mental health. The constant fear and stress associated with the pandemic may cause other mental problems in nurses, such as burn-out, depression, anxiety, post-traumatic stress, and sleep problems. For this reason, it is necessary to evaluate the mental health of nurses to control the fear experienced and to increase the measures in place by performing interventional studies on this issue.

Accessing the most accurate and up-to-date information regularly about coronavirus reduces fear, negative emotions, and negative behaviors of nurses. National and organizational level measures, especially by hospital administrations, are needed to reduce the fear levels of nurses. It is important to establish an appropriate communication chain between hospital management and healthcare professionals during this difficult pandemic situation. One recommendation can be to ensure the continuity of training programs on the management of the Covid-19 pandemic. It would be beneficial to include topics on coping strategies and problem-solving skills in the training programs. In addition, online platforms can be created for the implementation of these training programs during the pandemic. Nurses needing therapeutic interventions during this period can be informed about the psychosocial support lines created during the Covid-19 pandemic.

---

**Ethical Approval:** Permission was obtained from the X University Clinical Research Ethics Committee (Date: 17 August 2020, Number: HRU/20.14.17), the relevant institution, and the participants to conduct the study.

### Author Contributions:

**Concept:** F.E., G.K.D., R.K.

**Literature Review:** F.E., G.K.D., R.K.

**Design :** F.E., G.K.D., R.K.

**Data acquisition:** R.K., G.K.D.

**Analysis and interpretation:** F.E., G.K.D., R.K.

**Writing manuscript:** F.E.

**Critical revision of manuscript:** F.E., G.K.D., R.K.

**Conflict of Interest:** The authors declare that there are no conflicts of interest.






**Financial Disclosure:** No financial support was received

## References

- Tuncay FE, Koyuncu E, Özel Ş. Pandemielerde sağlık çalışanlarının psikososyal sağlığını etkileyen koruyucu ve risk faktörlerine ilişkin bir derleme. *Ankara Med J.* 2020;2:488-501. doi: 10.5505/amj.2020.02418
- Labrague LL, De A. De los Santos JA. Fear of COVID-19, Psychological distress, work satisfaction and turnover intention among frontline nurses. *J Nurs Manag.* 2021;29(3):395-403. doi: 10.1111/jonm.13168.
- Nemati M, Ebrahimi B, Nemati F. Assessment of Iranian nurses' knowledge and anxiety toward covid-19 during the current outbreak in Iran. *Arch Clin Infect Dis.* Online ahead of Print; 15(COVID-19):e102848. doi: 10.5812/archcid.102848.
- Wu Y, Wang J, Luo C, Hu S, Lin X, Anderson AE, et al. A comparison of burnout frequency among oncology physicians and nurses working on the frontline and usual wards during the covid-19 epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage.* 2020;60(1):e60-e65. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.04.008.
- Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, bo Hu J, Wei N, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e203976. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
- Tam CW, Pang EP, Lam LC, Chiu HF. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Hong Kong in 2003: Stress and psychological impact among frontline health care workers. *Psychol Med.* 2004;34(7):1197-204. doi:10.1017/s0033291704002247.
- Ji D, Ji YJ, Duan XZ, Li WG, Sun ZQ, Song XA, et al. Prevalence of psychological symptoms among ebola survivors and healthcare workers during the 2014-2015 ebola outbreak in Sierra Leone: A Cross-Sectional Study. *Oncotarget.* 2017;8(8):12784-12791. doi: 10.18632/oncotarget.14498.
- Khalid I, Khalid TJ, Qabajah MR, Barnard AG, Qushmaq IA. Healthcare workers emotions, perceived stressors and coping strategies during a MERS-CoV outbreak. *ClinMedRes.* 2016;14(1):7-14. doi:10.3121/cmr.2016.1303.
- Suwantarat N, Apisarnthanarak A. Risks to healthcare workers with emerging diseases: Lessons from MERS-Cov, Ebola, SARS, and Avian Flu. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(4):349-61. doi: 10.1097/QCO.000000000000183.
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.
- Nickell LA, Crighton EJ, Tracy CS, Al-Enazy H, Bolaji Y, Hanjrah S, et al. Psychosocial effects of SARS on hospital staff: Survey of a large tertiary care institution. *CMAJ.* 2004;170(5):793-798. doi: 10.1503/cmaj.1031077.
- Marjanovic Z, Greenglass ER, Coffey S. The Relevance of psychosocial variables and working conditions in predicting nurses' coping strategies during the SARS crisis: An online questionnaire survey. *Int J Nurs Stud.* 2007;44(6):991-8. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2006.02.012.
- Mo Y, Deng L, Zhang L, Lang Q, Liao C, Wang N, et al. Work stress among Chinese nurses to support Wuhan in fighting against COVID-19 epidemic. *J Nurs Manag.* 2020;28(5):1002-1009. doi: 10.1111/jonm.13014.
- Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2020;88:901-907. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.026.
- Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The fear of COVID-19 Scale: Development and initial validation. *Int J Ment Health Addict.* 2020;1-9. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8.
- Bostan N, Örsal Ö, Karadağ E. Developing Promotive and Protective Health Behaviors Scale: Methodological Study. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci.* 2016;8(2):102-111.
- Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and positivity: mediating role of intolerance of uncertainty, depression, anxiety, and stress. *Int J Ment Health Addict.* 2020;1-14 doi: 10.1007/s11469-020-00331-y.
- Yüncü V, Yılan Y. Investigating the Impacts of Covid-19 Pandemic on Healthcare Staff: A Case Study. *Igd Univ Jour Soc Sci.* 2020; Supplement, 373-401.
- Gritsenko V, Skugarevsky O, Konstantinov V, Khamenka N, Marinova T, Reznik A, et al. COVID 19 fear, stress, anxiety, and substance use among Russian and Belarusian university students. *Int J Ment Health Addict.* 2020;1-7. doi: 10.1007/s11469-020-00330-z.
- Reznik A, Gritsenko V, Konstantinov V, Khamenka N, Isralowitz R. COVID-19 fear in Eastern Europe: Validation of the fear of COVID-19 scale. *Int J Ment Health Addict.* 2020;1-6. doi: 10.1007/s11469-020-00283-3.
- Maben J, Bridges J. Covid-19: Supporting nurses' psychological and mental health. *J Clin Nurs.* 2020; 29(15-16):2742-2750. doi: 10.1111/jocn.15307.
- Sarmasoğlu S, Tarakçıoğlu-Çelik GH, Korkmaz F. Review: Personal protective equipment usage for COVID19 disease protection. *HUHEMFAD-JOHUFON 7 (special issue),* 47-65. doi: 10.31125/hunhemsire.776491.
- Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. The effects of social support on sleep quality of medical staff treating patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med Sci Monit.* 2020;26: e923549-1-e923549-8. doi: 10.12659/MSM.923549.

# Analysis of Antioxidant Effects of Lycopene and Caffeine in Experimentally Induced Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats

## Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Renal İskemi-Reperfüzyon Hasarında Likopen ve Kafeinin Antioksidan Etkilerinin İncelenmesi

Aslihan SAYLAN<sup>1</sup> , Tulin FIRAT<sup>1</sup> , Ozgur Mehmet YIS<sup>2</sup> , Gizem DEDE<sup>1</sup> , Hande CARVER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Bolu Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Histology and Embryology Department, Bolu, TURKEY

<sup>2</sup> Bolu Abant İzzet Baysal University Medical Faculty, Biochemistry Department, Bolu, TURKEY

**Background:** The aim was to investigate the antioxidant effects of lycopene and caffeine in rats exposed to renal ischemia/reperfusion (IR) injury.

**Materials and Methods:** Following right renal nephrectomy, 60 minutes of ischemia followed by 60 minutes of reperfusion were performed in 200-250 gram Wistar albino rats used in the study. 30 minutes before ischemia, lycopene (5 mg/kg), caffeine (50 mg/kg), lycopene (5 mg/kg) + caffeine (50 mg/kg) were administered intraperitoneally to the rats. After the experiment, 4 ml of blood and left kidney were taken from the rats. Tissue malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD) and serum creatinine activities were measured biochemically and light microscopy findings were evaluated histologically.

**Results:** When MDA levels are compared; Although the MDA level of the IR+Lycopene group was lower than the IR group, no significance was observed. When IR+Lycopene and IR+Caffeine groups are compared; The MDA level of the IR+Lycopene group is higher than the IR+ Caffeine group. In the IR+Caffeine group; A statistically significant increase was observed in serum creatinine compared to the IR+Lycopene+Caffeine group. Although SOD and GSH-Px were higher in the antioxidant groups compared to the IR group, no statistically significant difference was observed. When compared with ischemia-reperfusion group, histopathological damage was found to be significantly lower than in the other groups. It was found that Lycopene and Caffeine reduced apoptosis, tubular dilatation, tubular epithelium degeneration, glomerular shrinkage, desquame epithelium and proteinous cast amount significantly.

**Conclusions:** While lycopene has high antioxidant efficiency when compared with caffeine, lycopene and caffeine have protective effect against renal ischemia reperfusion injury.

**Key Words:** Kidney, Ischemia/Reperfusion Injury, Lycopene, Caffeine

### ÖZ.

**Amaç:** Renal iskemii/reperfüzyon hasarına maruz kalmış ratlarda likopen ve kafeinin antioksidan etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Çalışmada kullanılan 200-250 gram Wistar albino cinsi erkek ratlara sağ renal nefrektomi sonrası 60 dk iskemii ve bunu takiben 60 dk reperfüzyon gerçekleştirildi. İskemiden 30 dk önce ratlara Likopen (5 mg/kg), kafein (50 mg/kg), Likopen (5 mg/kg) + kafein (50 mg/kg) intraperitoneal olarak uygulandı. Deney sonrası ratlardan 4 ml kan ve sol böbrek alındı. Biyokimyasal olarak doku malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD), serum kreatinin aktiviteleri ölçüldü ve histolojik olarak ışık mikroskobu bulguları değerlendirildi.

**Bulgular:** MDA seviyeleri karşılaştırıldığında; IR+Likopen grubunun MDA seviyesi, IR grubuna göre düşük çıkmasına rağmen anlamlılık gözlenmemiştir. IR+Likopen ile IR+Kafein grubu karşılaştırıldığında ise; IR+Likopen grubunun MDA seviyesi IR+Kafein grubuna göre daha yüksektir. IR+Kafein grubunda; IR+Likopen+Kafein grubuna göre serum kreatinin bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. SOD ve GSH-Px ise IR grubuna göre antioksidan gruplarda yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Histopatolojik hasar; iskemii-reperfüzyon grubuyla karşılaştırıldığında diğer gruplarda anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Likopen ve Kafein; apoptozis, tübüler dilatasyon, tübüler epitel dejenerasyonu, glomerüler büzülme, deskuame epitel ve proteinöz kast miktarını önemli ölçüde düşürmüştür.

**Sonuç:** Likopenin Kafeine göre antioksidan etkinliği yüksek olmakla birlikte likopen ve Kafeinin renal iskemii reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi vardır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek, İskemi/Reperfüzyon Hasarı, Likopen, Kafein

### Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Aslihan SAYLAN

Bolu Abant İzzet Baysal University  
Medical Faculty,  
Histology and Embryology Department,  
Bolu, TURKEY

E-mail: aasli.aasli@gmail.com

Received / Geliş tarihi: 20.01.2021

Accepted / Kabul tarihi: 17.12.2021

DOI: 10.35440/hutfd.865165

## Introduction

Ischemia is a condition related to oxygen and nutrient deficiency, characterized by decreased blood flow to the tissue. Reperfusion is a damage caused by restoring blood flow after a minimum of 10 minutes of ischemia (1,2). Ischemia-reperfusion (IR) is a common occurrence in conditions such as heart attack, organ transplantation, extremity injury and causes damage in many organs such as skeletal muscles, heart, brain and kidney (1,3). Renal IR is one of the common causes of acute kidney injury, which occurs with a sudden decrease in blood flow to the kidneys. Despite advances in methods to prevent this situation, death rates are quite high (4,5). Although reperfusion is essential for the repair of ischemic renal injury, it also causes damage. Reperfusion occurs in the tissue after the agents causing hypoxia are removed from the environment. Polymorphonuclear leukocytes migrate to the tissue, causing the formation of endothelial damage and excessive reactive oxygen species (ROS). Endoplasmic reticulum is damaged, leading to autophagosome formation and thus cellular lysis (6,7). ROS formation caused by reperfusion after an ischemic attack plays an important role in the pathogenesis of acute ischemic renal failure. The increase in the levels of malondialdehyde, which is a marker of lipid peroxidation, has been found more frequently in perfusion after ischemic attack and antioxidants have shown a mitigating effect on tissue damage caused by ROS (7). There are no optimal protective agents preventing renal damage and reducing ischemic damage (7). Recently, anti-apoptotic chemicals, antioxidants, nuclear selective antagonists aiming IR treatment have been used (2,8). Lycopene is a lipophilic carotenoid with antioxidant properties. It is found mainly in tomato and also in other red fruit (9). It has been proven that lycopene has a large number of protective biological functions in aging, tissue damage and various diseases such as cancer types, atherosclerosis and coronary artery disease (10,11). Lycopene protects the cell from lipid peroxidation and oxidative DNA damage due to its highly effective antioxidant properties. It also has anti-apoptotic, anti-inflammatory, anti-amyloid, anti-ischemic and antitumor properties (12). Lycopene increases ATP synthesis and ETS chain activity. It also protects the mitochondrial DNA from oxidative damage. Oxidative stress is very important in ischemic damage characterized by ROS increase. In normal cells, antioxidant system protects the cell from various oxidant stresses. In addition, due to its high lipid solvent properties, lycopene can cross the blood-brain barrier. It is also useful for neurological diseases such as Alzheimer (10,12-13). Coffee is one of the most popular drinks in the world. An average of 6-7 million tons is consumed annually (15). Caffeine (1,3,7- trimethylxanthine) is a frequently used psychostimulant. It is frequently used for the treatment of headache, neonatal respiratory problems, obesity and hypotension. It has also been shown that caffeine has a strong anti-inflammatory effect. Animal models have also shown that high doses of caffeine have significant therapeutical effect against traumatic brain damage. It has also been shown

to have protective effects against myocardial IR damage (16). It has been proven that coffee is a strong antioxidant and it has a protective effect in tissues against ROS (17,18). In our study, we aimed to observe the protective effects of lycopene and caffeine, which have antioxidant effects, on renal IR injury.

## Materials and Methods

### Preparation of rats:

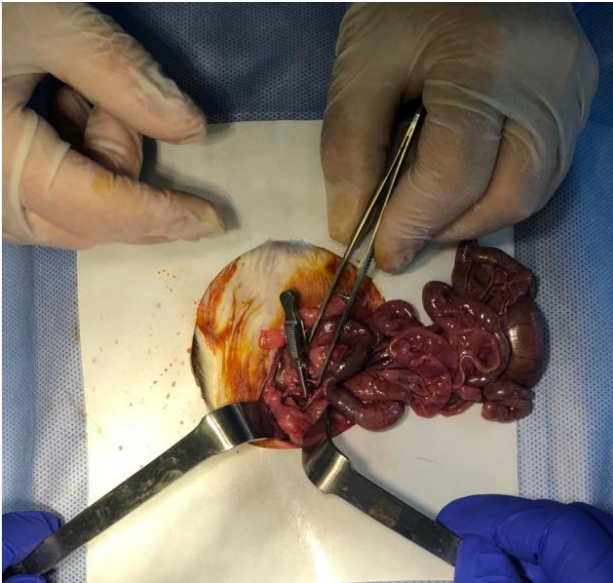
Our study was carried out in accordance with the national health institute guidelines on the use of experimental animals with the permission of Bolu Abant İzzet Baysal University Animal Research Local Ethics Committee 2018/29 numbered permission. 2-4 months old and 250-270 gr weighing 42 Wistar albino male rats obtained from the experimental animals research and application centre were used. Rats which were kept separately in an environment with constant temperature ( $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) and humidity ( $55\pm 15\%$ ) and were fed with standard rat pellet and water ad libitum.

### Experimental Model:

The rats were grouped in 6 randomly and a total of 6 groups were studied as the control group, IR group, IR+Lycopene group, IR+Caffeine group, IR+ Lycopene+Caffeine group, and dimethylsulphoxide (DMSO) group. Caffeine (Lot:BCBW9292,USA), Lycopene (Lot:LRAA8328,USA), and DMSO (Lot:BCBV9470, USA) were purchased from SigmaAldrich. In the study which was performed under anaesthesia with 10 mg/kg xylazine and 90 mg/kg ketamine according to the body weights of rats, abdomen was dissected and renal nephrectomy was performed in the control group. In the IR group, the right kidney was removed and right renal artery and vein were clamped for 60 minutes. During ischemia, the abdomen was covered with gauze. Subsequently, reperfusion was provided for 60 minutes. During these periods, the body temperature of rats was maintained on heating plate (Figure 1).

In the IR+Lycopene group, 5mg/kg Lycopene (19), in the IR+Caffeine group, 50mg/kg Caffeine (16), in the IR+Lycopene+Caffeine group 5 mg/kg Lycopene and 50 mg/kg caffeine were given intraperitoneally in a volume of 1 ml based on the body weights of rats 30 minutes before ischemia. In DMSO group, 2% DMSO was given intraperitoneally in a volume of 1 ml based on the body weights of rats. After reperfusion, 4ml blood and left kidney were taken from the rats intracardially. Following this, the subjects were sacrificed using the whole blood collection method. After 4 ml of blood was taken intracardially, the left kidney was dissected into two.

The first half was put in PBS solution for biochemical analysis and glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA) superoxide dismutase (SOD) and serum creatinine values were checked in blood and tissue. The other half of the kidney was put in 10% formaldehyde solution and examined histopathologically and immunohistochemically.



**Figure 1.** Forming the Renal Ischemia-Reperfusion Model

#### **Biochemical Analysis:**

Dry tubes with gel separator including clot activator (Vacuette, GreinerBio-one GmbH, Kremsmünster, Austria) were used to obtain serum. Blood samples were centrifuged at 1250 x g for ten minutes in the medical biochemistry laboratory of BAİBÜ Faculty of Medicine and their serums were separated. Aliquoted serums were stored in freezer (HERA Freeze, ThermoFisherScientific, Waltham, Massachusetts, ABD) at -80o C. After the serum samples were thawed gradually, they were centrifuged at 1000xg at 4°C for 15 minutes. The resulting supernatant was used to work SOD, MDA, GSH-Px and creatinine. Cayman ELISA Kit (1180 E. Ellsworth Rd-Ann Arbor, MI-USA) was used in SOD and MDA measurement, while CloudCloneCorp. ELISA Kit (23603 W.Fernhurst Dr., Unit 2201, Katy, TX 77494 USA) commercial kits were used in MPO measurement. Serum creatinine measurement, picric acid, sodium dodecyl sulphate (SDS), sodium hydroxide, sodium phosphate, sodium tungstate and sulphuric acid measurements were made with chemicals provided from Merck company (E.Merck, Darmstadt, Germany); HCl and acetic acid measurements were made with chemicals provided from RiedeldeHaën (Sigma-Aldrich Labor chemikalien GmbH, Germany), Fuller's earth Sigma (Sigma Chemical Company Poole, Dorset, UK) and the absorbance of the orange colored compound formed by creatinine in picric acid and alkali environment by Jaffe reaction was measured at 520 nm.

#### **Histopathological Analysis:**

For histopathological evaluation, kidney tissue in 10% formaldehyde solution was tracked histologically and embedded in paraffin blocks. 3 µm thick sections taken from the blocks were placed on a slide and stained with Haematoxylin-Eosin (H&E). Stained sections were analysed under a light microscope and evaluated in terms of inflammation, congestion, tubular dilation, desquamation, glomerular shrinkage

and cast formation. In addition, Caspase 3 (ThermoScientific, UK, Lot:1510C) immunostaining was performed and apoptosis was examined. The changes were evaluated with quantitative measurements. Renal damage was scored as 0 = none; 1=10%; 2= 11% to 25%; 3 = 26% to 45%; 4 = 46% to 75%; and 5 =76% (20). Histopathological evaluation and apoptosis were performed as double blind by two histologists.

#### **Immunohistochemical Analysis:**

For immunohistochemical analysis, Caspase 3 (ThermoScientific, UK, Lot:1510C) stain was used. 3 µm thick sections taken from the blocks were taken on a slide and 0.01 M Phosphatebuffered saline (PBS) were washed 3 times for 5 min each. Following 20 min of treatment with hydrogen peroxide (Thermo Scientific, US, Lot:HP41515), it was washed again with PBS 3 times for 5 min each. To prevent non-specific staining, Caspase 3, was dripped over the preparations of a ratio of 0,01 M percent after dripping on the Ultra V Block (Thermoscientific, UK, Lot: AUB141116). After 5 min of washing with PBS, the secondary antibody (Biotinylated Goat Anti-polyvalent/Thermo Scientific, UK, Lot:PBN141111AE) was dripped and held for 10 min at room temperature. After washing with PBS, the Streptavidin Peroxidase (ThermoScientific, UK, Lot:SHR150121AA) was suspended for 10 min at room temperature. Examples were washed in distilled water after exposure to DAB solution for 5 min (ThermoScientific, UK, Lot:HDC36221). For contrast staining, Haematoxylin (Large Volume Mayer's Haematoxylin/ThermoScientific, USA, Lot:MH17753) was dripped for 30–45 s and then washed and held to dry at room temperature after dripping in distilled water. Apoptotic evaluation was made according to the severity of the staining of the kidney tissue.

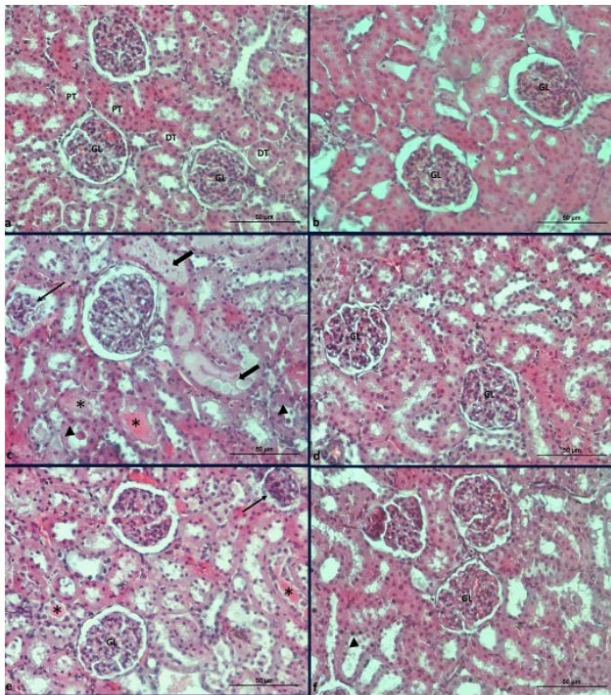
#### **Statistical analysis:**

Data were analysed using SPSS 17.0 software program. The data used were expressed as mean±standard deviation. Differences in the data among groups which were normally distributed in the present study were assessed using One-Way ANOVA which is a parametric test followed by the Tukey's HSD test with post-hoc analysis to identify individual group differences. Kruskal-Wallis test was used for nonparametric comparison among groups which were not in the normal distribution. In this context, Tamhane's T2 test was used as a post hoc test. Differences were regarded as statistically significant at  $p < 0.05$ .

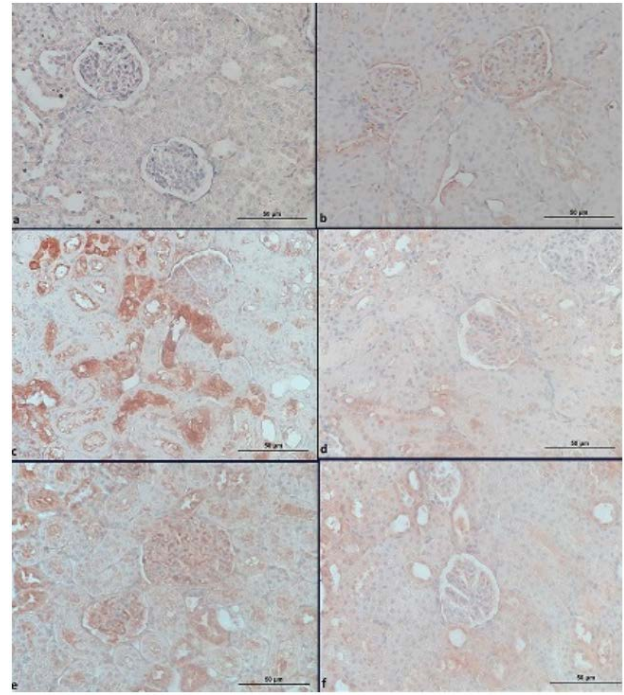
## **Results**

Control and DMSO groups looked normal histopathologically. In IR group, glomerular shrinkage, tubular dilation, desquame epithelium and proteinaceous cast and interstitial haemorrhage were observed. In IR+Lycopene, IR+Caffeine and IR+Lycopene+Caffeine groups, decrease was found in terms of injury. In IR+ Lycopene group, the rate of injury was found to be significantly lower when compared with the other groups ( $p < 0.05$ ) ( Figure 2).





**Figure 2.** Control group Proximal tubule (PT), Distal Tubule (DT), Glomerulus (GL) normal appearance (a), DMSO group normal appearance (b), IR group glomerular shrinkage (thin arrow), tubular dilation (thick arrow), proteinaceous cast (star), desquamate epithelium (arrow head) (c), Lycopene group close to normal appearance (d), Caffeine group proteinaceous cast (star), glomerular shrinkage (thin arrow) (e), Lycopene+Caffeine group desquamate epithelium (arrow head). H&E X200, Bar: 50 µm.



**Figure 3.** Caspase 3 immune staining. Control group (a), DMSO group mild staining (b), I-R group severe Caspase 3 activity when compared with staining severity (c), IR+Lycopene group close to normal caspase 3 activity (d), IR+Caffeine group more than normal Caspase 3 activity (e), IR+Lycopene+Caffeine group Caspase 3 activity a bit higher than IR+Lycopene. Bar: 50 µm

When the apoptosis in the groups was analysed; while control and DMSO groups showed a normal appearance; apoptosis was observed in IR, IR+Lycopene, IR+Caffeine and IR+Lycopene+Caffeine groups. When apoptosis rates were compared, IR group was found to be significantly high ( $p < 0.05$ ). IR+Lycopene group was found to be quite low in terms of apoptosis density when compared with the other groups. When IR+Caffeine and IR+Lycopene+Caffeine group were compared, apoptosis of IR+Caffeine group was found to be significantly higher when compared with IR+Lycopene group (Figure 3).

When MDA levels in groups were compared in the findings we obtained as a result of renal IR, although the MDA level of the IR+Lycopene group was lower than the IR group, no significance was observed.

When IR+Lycopene and IR+Caffeine groups are compared; The MDA level of the IR+Lycopene group is higher than the IR+ caffeine group. However, no statistical significance was found. Serum creatinine levels; It was statistically significantly higher in the IR+Lycopene group compared to the IR group ( $p < 0.05$ ). In the IR+Caffeine group; A statistically significant increase was observed in serum creatinine compared to the IR+Lycopene+Caffeine group ( $p < 0.05$ ). Although SOD and GSH-Px were high in antioxidant groups, no statistically significant difference was found (Table 1).

**Table 1.** Mean  $\pm$ SD values of biochemical analyses for all groups

Groups	Mean $\pm$ SD values			
	MDA	Kreatinin	SOD	GSH-Px
Control	1.802 $\pm$ 2.698	0.487 $\pm$ 0.017	20.334 $\pm$ 5.523	1.979 $\pm$ 0.793
DMSO	1.412 $\pm$ 2.839	0.902 $\pm$ 0.054	22.050 $\pm$ 7.297	3.660 $\pm$ 1,119
IR	1.896 $\pm$ 5.573	0.744 $\pm$ 0.086	20.050 $\pm$ 10.998	2.732 $\pm$ 0.710
IR+Lycopene	1.572 $\pm$ 1.821	0.921 $\pm$ 0.128	20.958 $\pm$ 7.846	2.572 $\pm$ 0.981
IR+Caffeine	1.387 $\pm$ 2.815	1.084 $\pm$ 0.162	23.712 $\pm$ 4.353	1.739 $\pm$ 0.993
IR+Lycopene+Caffeine	1.450 $\pm$ 4.685	0.867 $\pm$ 0.036	25.155 $\pm$ 8.691	3.267 $\pm$ 0.548

**Discussion**

The aim of our study was to find out whether lycopene and caffeine protected the kidney in renal ischemia reperfusion injury by showing antioxidant effect. Our empirical findings showed that lycopene and caffeine decreased renal IR injury and reduced oxidative stress and apoptosis. Molecular mechanisms underlying IR injury have been studied extensively in recent years. Oxidative stress is an important cause of renal IR damage. ROS plays the most important role in this mechanism. When ischemic tissues reperfuse, more oxygen goes to the tissues and this causes extreme ROS formation. Extreme ROS results in tissue damage and apoptosis (21). Reactive molecules ROS includes can be produced naturally in the biological system. When ROS is produced in low levels,

it acts as an important signal molecule in conditions such as immune response and muscle contraction. In addition, endogenous antioxidants such as catalase, SOD and glutathione peroxidase are important regulators that keep ROS in normal levels. Membrane lipids, nucleic acids and DNA are very sensitive to ROS. Excessive production of ROS causes protein, lipid and DNA peroxidation and accelerates IR damage by triggering mitochondrial cell death (3,21-22). Lycopene, which is a member of the carotenoid family, is found predominantly in tomato and other red fruits (24,25). Lycopene has a protective effect against oxidative damage caused by ROS in the DNA (7,26). Rasheed et al. observed that lycopene given orally for 10 days to rats with acute kidney injury is a natural antioxidant that reduces the damage (27). In a study they conducted, Zhang et al. found that lycopene reduced MDA and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> level and increased antioxidant enzyme level (28). While an increase was found in MDA and Creatinine rates in our study, an increase was observed in SOD and Gpx levels. Our histological results proved the strong antioxidant effects of lycopene. In their hepatic IR study on rats, Bayramoglu et al. found that 5mg/kg lycopene reduced IR damage (19). Koul et al. administered 5 mg/kg lycopene to rats in kidney damage with dexamethasone and observed a decrease in cell damage and oxidative stress markers (29). Our results are similar to the results of these studies. IR-induced acute kidney injury is an experimental and clinical syndrome characterized by large decline in glomerular filtration rate, diffuse glomerular impairment, severe tubular damage, tubular cell necrosis and signs of tubular occlusion with cell debris (5). Pektaş et al. examined the productivity of lycopene in IR injury with biochemical and histopathological parameters and found that lycopene showed an antioxidant effect (7). Hussien et al. concluded that 10 mg/kg Lycopene supplement administered to rats played a protective role against renal ischemiareperfusion injury (30). Kaya et al. (31) used single dose lycopene in renal IR injury and when they examined the biochemical and histopathological parameters, they mentioned that lycopene administered before renal IR decreased renal injury. In a study they conducted on the effect of lycopene on renal IR injury, Sadic et al. (6) observed that lycopene reduces histopathological findings. In our study, lycopene reduced apoptosis, tubular dilation, tubular epithelium degeneration, glomerular shrinkage, desquame epithelium and proteinaceous cast rates. Bedir et al. reported that lycopene decreased the oxidative kidney damage caused by the application of isoniazid and rifampicin biochemically and histopathologically in rats, and that lycopene could be beneficial in the treatment of nephrotoxicity (32). In a study conducted on myocardioblasts, Chen et al. (10) found that lycopene provided a protective effect against cell apoptosis. As a result of our caspase 3 staining, our histopathological results show that lycopene decreases apoptosis in the cell. Caffeine, which is a purine alkaloid (1, 3, 7- trimetilksantin), is found in a few popular drinks such as coffee, tea and energy drinks.

Caffeine and other methylxanthines are also used as components of analgesics, appetite suppressants, muscle relaxants and stimulant drug formulations (18,33). Some effects of caffeine may support the production of free radicals and later cause an increase in lipid peroxidation by increasing oxidative stress. More recent observations also show that it can also act as an antioxidant (34). Various studies argue that caffeine provides protection against cellular damage by creating antioxidant effects (35,36). In one study, Lee et al. advocated that caffeine is a well-known hydroxyl radical scavenger (18). Kılıçdag et al. (37) observed caffeine reduced cellular apoptosis in hypoxic-ischemic brain damage in rats. In a study conducted to examine the antioxidant effect of caffeine against kidney damage in albino rats, caffeine was found to decrease renal toxicity (34). Nilnumkhum et al. examined the protective effect of caffeine against renal fibroblast activation caused by hypoxia and found that it decreased intracellular ROS (38). In a study conducted on ovarian cells, Fernandez et al. evaluated the anti-apoptotic and anti-oxidative effects of caffeine and thought that the effect was dose-dependent. They proved that low-dose caffeine did not lead to any damage (39). Al Moutaery et al. (40) showed that intraperitoneal administration of high dose caffeine in rats which underwent experimental head trauma increased lipid peroxidation in the cortex and caused oxidative stress. In a study conducted on the effects of caffeine on kidney functions, it was proven that there is an association between caffeine and lipid peroxidation and that caffeine decreased MDA levels (33). Our study concluded that caffeine decreased oxidative parameters in renal IR injury, but did not cause a statistically significant result. This was also supported by histopathological results.

## Conclusion

Our results show that lycopene and caffeine have anti-oxidative effects against renal IR injury. In addition to this, we found that lycopene had higher antioxidant effect when compared with caffeine. We believe that further studies with different doses are needed for caffeine.

**Ethical Approval:** This study was carried out in accordance with the national health institute guidelines on the use of experimental animals with the permission of Bolu Abant İzzet Baysal University Animal Research Local Ethics Committee (date: 01/11/2018) 2018/29 numbered permission.

## Author Contributions:

*Concept:* A.Ş.

*Literature Review:* A.Ş.

*Design :* A.Ş., T.F.

*Data acquisition:* T.F., G.Z., H.C.

*Analysis and interpretation:* A.Ş.,G.Z., H.C., ÖM.Y.

*Writing manuscript:* A.Ş., T.F., ÖM.Y.

*Critical revision of manuscript:* A.Ş., T.F., ÖM.Y.

**Conflict of Interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study has been funded by Bolu Abant İzzet Baysal University Scientific Research Project (Code: 2019.08.03.1413).

## References

- Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemmati A. Combination antioxidant effect of erythropoietin and melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(12):1209–16.
- Zhang X, Zhou X, Zhang Q, Zhu F. The preventive effects of dexmedetomidine against intestinal ischemia - reperfusion injury in Wistar rats. 2012;(13).
- Zhou T, Prather ER, Garrison DE, Zuo L. Interplay between ROS and antioxidants during ischemia-reperfusion injuries in cardiac and skeletal muscle. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2).
- Chen X, Wang CC, Song SM, Wei SY, Li JS, Zhao SL, et al. The administration of erythropoietin attenuates kidney injury induced by ischemia/reperfusion with increased activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *J Formos Med Assoc [Internet].* 2015;114(5):430–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2015.01.007>
- Wang Y, Tian J, Qiao X, Su X, Mi Y, Zhang R, et al. Intermedin protects against renal ischemiareperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *BMC Nephrol [Internet].* 2015;16(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-015-0157-7>
- Sadic M, Atilgan HI, Aydın A, Koca G, Korkmaz M, Karakan T, et al. Scintigraphic, histopathologic, and biochemical evaluation of lycopene effects on renal ischemia reperfusion injury in rats. *Srp Arh Celok Lek.* 2017;145(3–4):153–8.
- Pektaş A, Gemalmaz H, Balkaya M, Ünsal C, Yenisey Ç, Kiliçarslan N, et al. The short-term protective effects of lycopene on renal ischemiareperfusion injury in rats. *18 Turk Urol Derg.* 2014;40(1):46–51.
- Liu YE, Tong CC, Zhang YB, Jin HX, Gao Y, Hou MX. Effect of dexmedetomidine on rats with renal ischemia-reperfusion injury and the expression of tight junction protein in kidney. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):18751–7.
- Zhao Y, Xin Z, Li N, Chang S, Chen Y, Geng L, et al. Nanoliposomes of lycopene reduces ischemic brain damage in rodents by regulating iron metabolism. *Free Radic Biol Med.* 2018;124:1–11.
- Chen F, Sun ZW, Ye LF, Fu GS, Mou Y, Hu SJ. Lycopene protects against apoptosis in hypoxia/reoxygenationinduced H9C2 myocardioblast cells through increased autophagy. *Mol Med Rep.* 2015;11(2):1358–65.
- Tong C, Peng C, Wang L, Zhang L, Yang X, Xu P, et al. Intravenous administration of lycopene, a tomato extract, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Nutrients.* 2016;8(3):1–13.
- Kirmizi DA, Baser E, Okan A, Kara M, Yalvac ES, Doganyigit Z. The effect of a natural molecule in ovary ischemia reperfusion damage: Does lycopene protect ovary? *Exp Anim.* 2021;70(1):37–44.
- Yue R, Xia X, Jiang J, Yang D, Han Y, Chen X, et al. Mitochondrial DNA Oxidative Damage Contributes to Cardiomyocyte Ischemia/Reperfusion-Injury in Rats: Cardioprotective Role of Lycopene. *J Cell Physiol.* 2015;230(9):2128–41.
- Lei X, Lei L, Zhang Z, Cheng Y. Neuroprotective effects of lycopene pretreatment on transient global cerebral ischemia-reperfusion in rats: The role of the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2016;13(1):412–8.
- Li XY, Xu L, Lin GS, Li XY, Jiang XJ, Wang T, et al. Protective effect of caffeine administration on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Shock.* 2011;36(3):289–94.
- Chou WC, Kao MC, Yue CT, Tsai PS, Huang CJ. Caffeine Mitigates Lung Inflammation Induced by Ischemia-Reperfusion of Lower Limbs in Rats. *Mediators Inflamm.* 2015;2015.
- Brezová V, Šlebodová A, Staško A. Coffee as a source of antioxidants: An EPR study. *Food Chem.* 2009;114(3):859–68.
- Lee C. Antioxidant ability of caffeine and its metabolites based on the study of oxygen radical absorbing capacity and inhibition of LDL peroxidation. *Clin Chim Acta.* 2000;295(1–2):141–54.
- Bayramoglu G, Bayramoglu A, Altuner Y, Uyanoglu M, Colak S. The effects of lycopene on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Cytotechnology.* 2015;67(3):487–91.
- Schierwagen C, Bylund-Fellenius AC, Lundberg C. Improved method for quantification of tissue PMN accumulation measured by myeloperoxidase activity. *J Pharmacol Methods.* 1990;23(3):179–86.
- Li Y, Zhong D, Lei L, Jia Y, Zhou H, Yang B. Propofol prevents renal ischemiareperfusion injury via inhibiting the oxidative stress pathways. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(1):14–26.
- Sezen ŞC, Işık B, Bilge M, Arslan M, Çorau FM, Öztürk L, et al. Effect of dexmedetomidine on ischemiareperfusion injury of liver and kidney tissues in experimental diabetes and hepatic ischemiareperfusion injury induced rats. *Anaesthesia, Pain Intensive Care.* 2016;20(2):143–9.
- Assad OM, Aly Labib DA, Ahmed Rashed L. Dexmedetomidine protects against myocardial ischaemia/reperfusion-induced renal damage in rats. *Egypt J Anaesth [Internet].* 2018;34(1):33–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.egja.2017.09.005>
- Kuhad A, Sethi R, Chopra K. Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sci.* 2008;83(3–4):128–34.
- Xue R, Qiu J, Wei S, Liu M, Wang Q, Wang P, et al. Lycopene alleviates hepatic ischemia reperfusion injury via the Nrf2/HO-1 pathway mediated NLRP3 inflammasome inhibition in Kupffer cells. *Ann Transl Med.* 2021;9(8):631–631.
- WANG J, FU J, CHEN D. Study on the protective effect of Lycopene on ischemiareperfusion myocardium through Inhibiting the opening of mitochondrial MPTP and the activation of apoptotic pathway. *Food Sci Technol.* 2021;2061:1–6.
- Rasheed H, Al-Naimi M, Hussien N, Al-Harchan N, Al-Kuraishy H, Al-Gareeb A. New insight into the effect of lycopene on the oxidative stress in acute kidney injury. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2020;10(5):S11–6.
- Zhang F, Xing S, Li Z. Antagonistic effects of lycopene on cadmium-induced hippocampal dysfunctions in autophagy, calcium homeostasis and redox. *Oncotarget.* 2017;8(27):44720–31.
- Koul A, Kaur J, Chugh NA. Protective Potential of Lycopene Enriched Tomato Extract against Dexamethasone Induced Hepatic and Renal Damage in Mice. *Asian J Res Biochem.* 2021;8(3):1–22.
- Hussien YA, Abdalkadim H, Mahbuba W, Hadi NR, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. The Nephroprotective Effect of Lycopene on Renal Ischemic Reperfusion Injury: A Mouse Model. *Indian J Clin Biochem [Internet].* 2020;35(4):474–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-019-00848-7>

31. Kaya C, Karabulut R, Turkyilmaz Z, Sonmez K, Kulduk G, Gülbahar Ö, et al. Lycopene has reduced renal damage histopathologically and biochemically in experimental renal ischemia-reperfusion injury. *Ren Fail.* 2015;37(8):1390–5.
32. Bedir F, Kocaturk H, Turangezli O, Sener E, Akyuz S, Ozgeris FB, et al. The protective effect of lycopene against oxidative kidney damage associated with 21 combined use of isoniazid and rifampicin in rats. *Brazilian J Med Biol Res.* 2021;54(8):1–8.
33. Demir EO, Demirtaş CY, Paşaoğlu ÖT. Ratlarda böbrek antioksidan aktivitesi üzerine kafeinin etkileri. *Turkish J Biochem.* 2016;41(3):216–22.
34. Kosari S, Hemayat-talab R, Arab-ameri E, Keyhani F, Science S, Disorder H. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 2013;55–8.
35. Kriško A, Kveder M, Pifat G. Effect of caffeine on oxidation susceptibility of human plasma low density lipoproteins. *Clin Chim Acta.* 2005;355(1–2):47–53.
36. Nikolic J, Bjelakovic G, Stojanovic I. Effect of caffeine on metabolism of L-arginine in the brain. *Mol Cell Biochem.* 2003;244(1–2):125–8.
37. Kilicdag H, Daglioglu YK, Erdogan S, Zorludemir S. Effects of caffeine on neuronal apoptosis in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(14):1470–5.
38. Nilnumkhum A, Kanlaya R, Yoodee S, Thongboonkerd V. Caffeine inhibits hypoxia-induced renal fibroblast activation by antioxidant mechanism. *Cell Adhes Migr* [Internet]. 2019;13(1):260–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/19336918.2019.1638691>
39. Fernández MJ, López A, Santa-Maria A. Apoptosis induced by different doses of caffeine on Chinese hamster ovary cells. *J Appl Toxicol.* 2003;23(4):221–4.
40. Al Moutaery K, Al Deeb S, Khan HA, Tariq M, Valadka AB, Narayan RK, et al. Caffeine impairs short-term neurological outcome after concussive head injury in rats. *Neurosurgery.* 2003;53(3):704–12.

# Sinirbilim Araştırmalarında Taze Beyin Kesitleri: Fizyolojik Yöntemler, Avantajları Ve Kullanım Alanları

## Fresh Brain Slices in Neuroscience Research: Physiological Methods, Advantages And Application Fields

Hilal ÖZTÜRK<sup>1</sup> , İsmail ABİDİN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

### Öz.

Nöronların ve nöronal devrelerin temel özelliklerini anlamayı hedefleyen sinirbilim çalışmaları, sinir sistemini farklı ölçeklerde incelemek için kullanılan farklı yaklaşımları içerecek şekilde zamanla genişlemiştir. Kullanılan metodların geliştirilmesiyle beraber bu çalışmalar hız kazanmıştır. Canlılığın bütünüyle devam ettiği in vivo çalışmalar ve in vitro hücre kültür çalışmaları sinirbilim çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, in vivo çalışmaların kısıtlayıcılığı ve in vitro kültür hücrelerinin sistemik yapıdan uzak oluşu sinirsel fonksiyonların açıklanmasında yetersiz kalmaktadır. Taze beyin kesitleri olarak bilinen yaklaşım klasik in vivo ve in vitro yaklaşımların erişiminden uzakta kalan alanların deneysel çalışmaları için uygun preparatlar olarak kabul edilmektedir. Hücreler arası bağlantıların korunuyor olması ve canlılığın adaptif ve plastik süreçlerin incelenmesine imkan verecek kadar uzun olması beyin kesitlerinin sinir bilim çalışmalarında önemli yer tutmasına yol açmıştır. Akut beyin kesit hazırlığı, nöronların ve nöronal dokunun çeşitli fizyolojik koşullara nasıl tepki verdiğinin ayrıntılarını incelemek için ideal bir modeldir. Beyin kesitleri çalışmalarında kesitlerin hazırlanma süreci, tasarlanan deneysel çalışmaya göre farklılık göstermektedir. Yüksek kalitede beyin kesitlerinin eldesi için, beyin kesitlerinin elde edilmiş protokolü ve canlılığın uzun süre devam edebilmesi için yapay beyin omurilik sıvısının hazırlanması önemli süreçlerdir. Elektrofizyolojik kayıtların elde edilmesi esnasında; kesiti sağlıklı tutmak için uygun ortamın hazırlanması (pH, sıcaklık, osmolarite), optik donanımın sağlanması, mikroelektrotları sabit bir şekilde konumlandırmak için mekanik araçların temini ve elektronik sinyalleri yükseltme ve kaydetme araçları büyük öneme sahiptir. Bu derlemede, elektrofizyoloji çalışmalarında sıklıkla kullanılan diğer yöntemlerin yanı sıra taze beyin kesitlerinin kullanımı, gerekli ekipmanlar, deneysel prosedürler ve tekniğin sunduğu avantajlar açıklanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Elektrobiyofizik, Ex-vivo kayıt, Alan potansiyelleri, Yama-kenetleme.

### Abstract

Neuroscience studies aiming to understand the basic properties of neurons and neuronal circuits have expanded over time to include different approaches used to examine the nervous system at different scales. These studies have gained momentum with the development of the methods used. In vivo studies and in vitro cell culture studies are frequently used in neuroscience studies. However, the limitations of in vivo studies and the out of systemic structure of in vitro culture cells are insufficient to explain neural functions. The approach known as fresh brain slices are considered to be suitable preparations for experimental studies of areas out of conventional in vivo and in vitro approaches. Preserved intercellular connections and long enough vitality to allow the study of adaptive and plastic processes have led to brain slices taking an important place in neuroscience studies. Acute brain slice preparation is an ideal model for studying the details of how neurons and neuronal tissue respond to a variety of physiological conditions.

The preparation process of the brain slices differs according to the designed experimental study. In order to obtain high quality brain slices, the protocol of obtaining brain slices and the preparation of artificial cerebrospinal fluid for long-term survival are important processes. During the acquisition of electrophysiological records; to keep the cross section healthy, the preparation of the appropriate environment (pH, temperature, osmolarity), the provision of optical equipment, the provision of mechanical tools to stabilize the position of the microelectrodes, and the equipments of amplifying and recording electronic signals are of great importance. In this review, the use of fresh brain slices, necessary equipment, experimental procedures and the advantages of the technique, as well as other methods frequently used in electrophysiology studies, are explained.

**Keywords:** Electrobiophysics, Ex-vivo recording, Field potential, Patch-clamp

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

İsmail ABİDİN

Karadeniz Teknik Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı,  
Temel Tıp Bilimleri Binası,  
61080 Ortahisar, Trabzon, Türkiye

E-mail: iabidin@ktu.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 13.08.2021

Kabul tarihi / Accepted: 17.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.982614

### 1. Taze Beyin Kesitleri: Ex-vivo preparatlar

Sinirbilim çalışmalarında, in vivo olarak da bilinen canlılığın bütünüyle devam ettiği şartlarda yapılan çalışmalar önemli yer tutmaktadır. Ancak in vivo koşullar büyük ölçüde kısıtlayıcıdır. Uygulanan protokolün ikincil etkileri her zaman için düşünülmesi gereken bir faktördür. Özellikle merkezi sinir sistemi için düşünüldüğünde, kan-beyin bariyeri sistemik uygulanan kimyasalların/ajanların beyine geçişine izin vermeyebilir. In vivo çalışmaların alternatifi ise kültür hücreleri ile yapılan in vitro çalışmalardır. Kültür çalışmalarında, hücreler bir doku ve sistemden uzakta ve çoğunlukla tek olarak yaşarlar. Bu yöntemler sinirbilim çalışmalarında önemli yer tutarsa da sinirsel fonksiyonların açıklanmasında yetersiz kalmaktadırlar. Taze beyin kesitleri olarak bilinen yaklaşım klasik in vivo ve in vitro yaklaşımların erişiminden uzakta kalan alanların deneysel çalışmaları için uygun preparatlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar beyinin bir bütün olarak vereceği sistem cevaplarının tamamı kesitlerde görülemez ise de hücreler arası bağlantıların korunuyor olması ve canlılığın adaptif ve plastik süreçlerin incelenmesine imkan verecek kadar uzun olması beyin kesitlerinin sinir bilim çalışmalarında önemli yer tutmasına yol açmıştır.

Taze beyin kesitleri ile yapılan ex-vivo çalışmalar, nöronal dokunun organizmadan bütünüyle çıkarılmasını ve deneysel süreç boyunca yapay ekstrasellüler sıvıda (artificial extracellular solution) canlı ve dinamik tutulmasını gerektirmektedir (1,2). Kullanılan yapay ekstrasellüler sıvı, hücre dışı ortamda bulunan çeşitli iyonları ve besinleri içerir ve enerji kaynaklarını sağlar. Kesit canlılığı için gerekli olan oksijenlenme de bu sıvının oksijenlenmesi ile karşılanır (3). Beyin kesitleri çoğunlukla elektrofizyolojik kayıtların elde edildiği çalışmalarda kullanılırlar. Uzun süredir kullanılan bu teknik (2), beyin farklı bölgelerinin ve beyindeki elektriksel devrelerin fizyolojik, biyofiziksel ve farmakolojik olarak incelenmesini sağlar. Merkezi sinir sistemi ve sinaptik fenomenlerin araştırılmasında popüler bir yere sahiptir. Taze beyin kesit analizleri, izole edilmiş spesifik reseptör fonksiyonlarını ve farmakolojisini araştıran in vitro hücre kültür deneyleri ile in vivo davranışsal farmakoloji deneyleri arasında önemli bir çarpaz fonksiyonel köprüyü temsil etmektedir. İyon kanalları, sinaptik bağlantıların araştırılması gibi pek çok konuda çığır açmış bir yöntemdir. Taze beyin kesitlerinin kullanılma sebebi sunduğu avantajlardan kaynaklanmaktadır. Tekniğin mekanik stabilitesi, uzun süreli kayıtlara izin vermektedir.  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH ve sıcaklık kolayca kontrol edilebilmekte ve istenilen şekilde ayarlanabilmektedir. Kesitlerle çalışırken kan-beyin bariyerinin bulunmaması çalışılmak istenilen herhangi bir molekülün ekstrasellüler alana ulaşımını mümkün kılmaktadır. Ayrıca hücre kültürleri ve doku homojenatlarından farklı olarak yapısal bütünlük korunur. Kesit yapısının doğrudan görselleştirilmesiyle birlikte hem kayıt hem de uyarıcı elektrotların istenilen bölgelere yerleştirilmesine imkan vermektedir. Bu derlemede, elektrofizyoloji çalışmalarında sıklıkla kullanılan diğer yöntemle-

rin yanı sıra taze beyin kesitlerinin kullanımı, gerekli ekipmanlar, deneysel prosedürler ve tekniğin sunduğu avantajlar açıklanmaktadır.

### 2. Taze Beyin Kesitlerinin Hazırlanması

#### Yapay Beyin Omurilik Sıvısının Hazırlanması

Yapay beyin omurilik sıvısının (yBOS-artificial cerebral spinal fluid (aCSF)) bileşenleri, in vitro beyin kesiti hazırlığında hücre dışı ortamın kontrolü için temel unsurdur. Temel olarak yBOS, fizyolojik ekstrasellüler sıvının benzeri bir sıvıdır. yBOS farklı çalışmalar için farklı formüllerde hazırlanabilir ancak yüksek sodyum (Na) ve klor (Cl) iyon konsantrasyonları, daha az oranda potasyum (K) iyonu, nöronal fonksiyonlar için gerekli az miktarda kalsiyum (Ca) ve magnezyum (Mg) iyonları, pH dengelemek için tampon ve besin olarak da glikoz içermektedir. Hazırlanan yBOS'nun içeriği, nöronal aktivitenin temel (baseline) seviyelerini (membran dinlenim potansiyeli, aksiyon potansiyeli hızı, transport mekanizma, hücre içi iyon bileşimi), metabolizmayı (enerji ile ilgili parametreleri, oksijen ve glikoz tüketimini) ve protein sentezini etkileyecektir (4). Beyin kesitlerinin yerleşik kullanımına karşın, farklı kesit çalışmalarında yBOS bileşenlerindeki önemli farklılıklar hakkındaki sorular varlığını sürdürmektedir. Kullanılan yBOS'ların iyonik bileşenleri karşılaştırıldığında en önemli farklılıkların  $K^+$  ve  $Ca^{+2}$  konsantrasyonlarında olduğu görülmektedir. Bu iyonlar nöronlar üzerinde ciddi etkiler oluşturur ve bu nedenle konsantrasyonlarındaki farklılıklar önemlidir. Yapılan çalışmalarda  $K^+$  seviyesindeki değişimlerin nöronların uyarılma popülasyonunda değişime, ATPazların aktivitesi ve protein sentezi gibi metabolik etkiler sebep olduğu rapor edilmiştir (5-14). In vitro çalışmalarda kullanılan  $Ca^{+2}$  ve  $Mg^{+2}$  konsantrasyonlarındaki değişimin, kesitlerin fizyolojik özelliklerini etkilediğini, aksiyon potansiyeli eşliğini değiştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (15,16). Ayrıca sinaptik iletim,  $Ca^{+2}$  iyon konsantrasyonundaki küçük değişikliklere oldukça duyarlıdır (17-19). Çoğu fizyolojik tamponda serbest  $Ca^{+2}$ 'un bikarbonat ve fosfat anyonları ile kompleks oluşturması nedeniyle toplam  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunun hesaplanana altında olabileceğine de dikkat etmek gerekmektedir (20). İyonik manipülasyonlar, kesitlerin aktivitelerini etkilemek için kullanılabilir. Bu nedenle hangi yBOS sıvısının kullanılması, yapılması planlanan deneyde hangi biyolojik sorunun araştırılmakta olduğuna göre belirlenmelidir.

Beyinde glikoz, yüksek plazma konsantrasyonu ve kan-beyin bariyerini aşan bol miktarda glikoz taşıyıcıları nedeniyle önemli bir enerji substratıdır (21). Tipik bir yBOS formülasyonunda kullanılan glikoz konsantrasyonu 10-11 mM olsa da 25 mM'a kadar arttırılabilir (22). Ayrıca artan glikoz konsantrasyonunun in vitro çalışmalarda nöroprotektif bir rol oynadığı düşünülmektedir (23,24). (Tablo 1).

Gerçek beyin omurilik sıvısının pH aralığı ve osmolaritesi sırasıyla 7,27-7,42 ve 289-315 mOs'dur. yBOS hazırlanırken çoğu araştırmacı tampon olarak bikarbonat kullanmasına rağmen, Hepes ve tris kullanımı da rapor edilmiştir (15,28). pH'taki değişikliklerin boşluk bağlantı (gap junction) geçir-

genliğini (29) ve membran potansiyelini (30) etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle yBOS'nun pH stabilitesinin sağlanması önemlidir. Ayrıca beyin kesitleri oksijen seviyelerine oldukça duyarlıdır. Beyin kesitleri hazırlanırken kısa bir hipoksik dönem geçirir. Çoğu kesitlerin sonunda iyileştiği hipoksik

ataklarla ilgili görüşler bildirilmiştir (31). Beyin kesitlerinin oksijenlenmesi, yBOS içerisinde gerçekleşir ve kesit yüzeyinde oluşan pO<sub>2</sub> yaklaşık 675 mmHg olmalıdır.

**Tablo 1.** Beyin kesitleri için kullanılan çeşitli yBOS bileşimleri (mM) (25,26,27)

Tür	Kesit	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Mg <sup>+2</sup>	Ca <sup>+2</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub>	Glikoz	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
Sıçan	Hipokampus	150-152	3,5-6,2	1,3-2,4	1,5-2,5	132-136	24-26	4,0-10,0	1,2-1,4
Kobay	Hipokampus	143-150	5,4-6,2	1,3-2	2-2,5	127-133	26-26,2	10,0-11,0	0,92-1,25
Fare	Hipokampus	151,25	2,5	1,5	2	134,5	25	25	1,25

Beyin kesitlerinin başarı ile korunduğu sıcaklık, oda sıcaklığı ile deneyde kullanılacak hayvanın vücut sıcaklığı arasında değişmektedir. Örneğin çalışmada sıçan ve kobay gibi bir kemirgen kullanılıyorsa bu sıcaklık 38-39°C'ye kadar çıkabilmektedir. Ancak yapılan araştırmalarda beyin dokusunun vücut sıcaklığından daha düşük sıcaklıklarda daha sağlıklı ve uzun süre hayatta kaldığı bulunmuştur. Bu sıcaklık değeri 30-35°C aralığında değişmektedir.

Hazırlanan yBOS solüsyonu kesit alma, inkübasyon ve kayıt alma aşamaları için değişkenlik göstermektedir. Diseksiyon sırasında metabolizmayı yavaşlatmak ve Ca<sup>+2</sup> bağımlı eksitotoksitesiteyi en aza indirmek için soğuk (1-4°C) Ca<sup>+2</sup> içermeyen bir yBOS veya kesme solüsyonu (cut solution) olarak isimlendirilen bir solüsyon kullanılmaktadır. Bir kesme solüsyonunun kimyasal bileşimi için kullanılan 3 farklı solüsyon vardır. Bunlardan ilki, NaCl'ün yarı miktarı yerine sükröz eklenmesi veya NaCl konsantrasyonuna eşmolar konsantrasyonda sükröz ile değiştirilmesidir. Diğeri, Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunun azaltılması veya tamamen kaldırılması ve MgSO<sub>4</sub> (veya MgCl<sub>2</sub>) artırılması ile elde edilen solüsyondur. Son olarak, nöral hücreleri hipoksi ve iskemi hasarından korumak için NMDA reseptör antagonistlerinin veya diğer reaktiflerin eklendiği bir kesme solüsyonu da mevcuttur. En sık kullanılan kesme solüsyonunun kimyasal bileşimi Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Sükröz içerikli kesme solüsyonu kimyasal formülasyonu (mM). (32)

Sükröz	NaHCO <sub>3</sub>	KCl	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	CaCl <sub>2</sub>	MgSO <sub>4</sub>	Glikoz
230	26	3	1,25	0,5	10	10

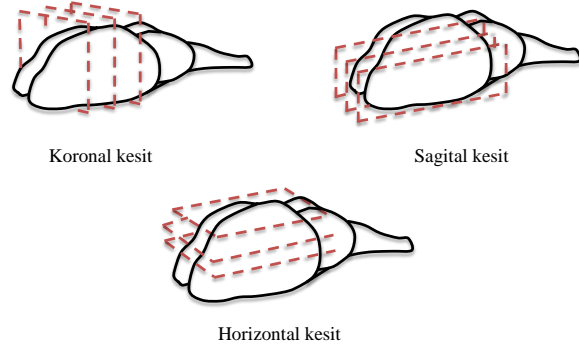
Düşük Ca<sup>+2</sup> içeren yBOS solüsyonunun içerisine CaCl<sub>2</sub> eklenerek kesitlerin dinlendirileceği "dinlenme solüsyonu" hazırlanır. Dinlenme solüsyonu kayıt sırasında kullanılacağı gibi deney planlamasına göre bu solüsyona ekleme/çıkarma yapılarak "kayıt solüsyonu" hazırlanmış olur.

### Beyin Kesitlerinin Hazırlanması

Genel olarak kemirgenler (sıçan, fare, kobay) beyin kesit çalışmalarında tercih edilen deney hayvanlarıdır. Beyin diseksiyonu, sağlıklı kesitler üretmede en önemli faktör olabilir. Araştırmalar genç hayvanların, yaşlı hayvanlardan daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. Bunun nedeni ince kafa-

taslarının daha kolay çıkarılması ve daha az travmatik bir diseksiyona izin vermesinden kaynaklı olabilir. (33). Kesim öncesi hayvana anestezi uygulanabilir yada direkt hayvanın başı kesilip diseksiyon yapılabilir. Dokunun çıkarılması ve dilimlenmesinde gösterilen hız ve özenin, diseksiyon hızından daha önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca dokunun nasıl dilimlendiğinin elektrofizyolojik ve histolojik kriterlere göre değerlendirilmesinde kesitlerin kalitesinde büyük farklılığa yol açtığı gösterilmiştir (34).

Beyin dilimlemede elle kesme veya chopper kullanımı uygulandıysa da (2) günümüzde daha sıklıkla tercih edilen diğer metod ise, vibratom (veya mikrotom) kullanmaktır. Bu yöntemde beyin tamamı yada ilgili bölümü cihaza ait teflon bir platforma sabitlenir ve kesme solüsyonu içerisinde, ayarlanabilir hızda istenilen kalınlıkta beyin kesitleri alınır. Bu metodla elde edilen kesitlerin kalitesi oldukça yüksektir ancak beyin dokusu zarar görmeden cihaz platformuna sabitlemek tecrübe gerektirmektedir. Şekil 1'de gösterildiği gibi farklı kesimde kesitler almak mümkündür. Tüm bu dilimleme işlemleri baş kesildikten sonra hızlı bir şekilde yapılmalıdır.



**Şekil 1.** Fare beyni şematik çizimi üzerinde farklı kesit alma gösterimi.

Beyin kafatasından çıkarılmalı, ve %95 oksijen %5 karbondioksit olan gaz karışımı ile dengelenmiş, soğuk (1-5 °C) yBOS içerisine alınmalı, kısa süreli dinlenimin ardından dilimleme için uygun hale getirilmelidir. Kullanılan yöntemlerle 100-500 µm kalınlıkta kesitler almak mümkündür. Kesit kalınlığı belirlerken, kesitin görünürlüğü, canlılığı ve nöronal devrelerin korunmasına dikkat edilmelidir. Elde edilen kesitler deneysel olarak kullanılmadan önce genellikle 30 dakika-2 saat arası bir süre dinlendirilmelidir. Bu dinlenme süresinde

kesitler, travma durumundan çıkarlar, kesilme işlemi sırasında kesitlerin yüzeyine yakın bölgelerde yaralanan hücreler ölür, kesitlerin orta derinliklerinde yaşayan hücreler de belirli bir denge durumuna gelirler. Kesitler, dinlenme çemberlerinde yBOS içinde bulunurlar ve devamlı olarak oksijenlenirler (Şekil 2).



**Şekil 2.** Dinlenme çemberi içerisinde horizontal beyin kesiti (hipokampüs).

### 3. Taze Beyin Kesitlerinin Deneysel Kullanımı

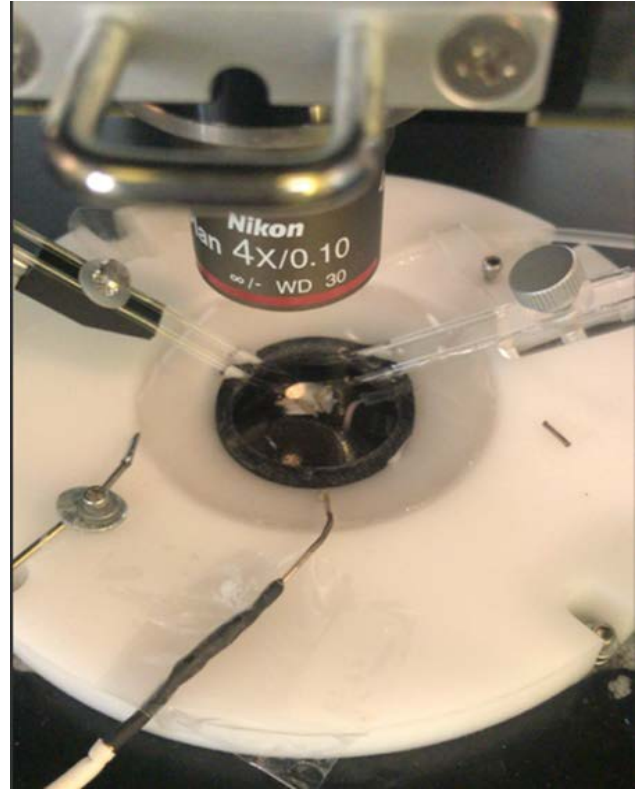
#### 3.1. Elektrofizyolojik Kayıtlar

##### Kayıt Çemberi (Odası)

Kesitler elde edildikten sonra, oksijenli yBOS içeren bir kaba alınır ve gerekli inkübasyon ve kayıt işlemleri için pipetle kayıt çemberine aktarılır. Kesitlerin deney boyunca tutulacağı bölgeyi bir ortam uygun oksijenlenme, osmolarite ve sıcaklığı karşılamalıdır. Bazı araştırmacılar statik havuz çemberi (static-pool chamber) tasarımı kullanmasına rağmen (33), en yaygın kullanılan tasarım White ve arkadaşları tarafından geliştirilen süperfüzyon çember tasarımıdır (35). Bu çemberler kesit boyunca yBOS'nun süperfüzyonuna izin verir. Süperfüzyon odası tasarımlarında, kesitler ya gaz-sıvı arayüzünde (interface chamber) bir ağ üzerinde durur veya tamamen sıvı içerisine batırılır (submersion chamber). Farklı çember tasarımlarının her biri farklı avantajlar sunar. Oslo kayıt çemberi (Oslo chamber) olarak adlandırılan bir arayüz çemberinde (36, 37) kesitler, yBOS'nun yüzey gerilimini azaltan ve yBOS'nı kesitlere eşit olarak dağıtan bir mercek kağıdı çemberinde durur. yBOS, kesitlerin altından içeri girer ve burada eşmerkezli bir hendeğe boşaltmak için kesitlerin üzerlerinden ve etrafından akar. Sıvı yüksekliği aspi-

rasyonla kontrol edilir, Her bir kesitin üst yüzeyi yBOS'nu yalnızca kılcal akışla alır. Bu durum difüzyonu yavaşlatır ve kesitlerin üst yüzeylerinin kurumasına yol açabilir. Haas ve arkadaşları tarafından Oslo tasarımında değişiklikler yapılarak yeni bir arayüz çemberi tanımlanmıştır (38). Ancak kesit yüzeylerinin kurutulması tüm arayüz çemberlerinin ortak sorunudur.

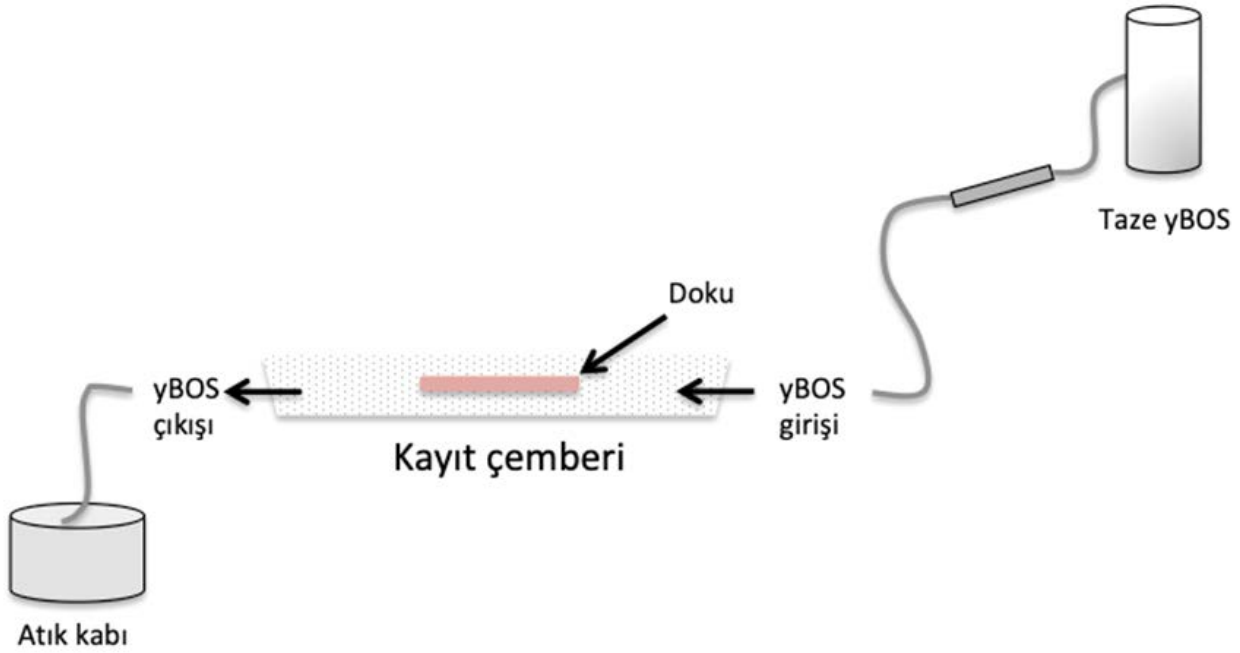
Kesitleri tamamen sıvı içerisine daldırma tasarımı kesit yüzeylerinin kuruma sorununu ortadan kaldırmıştır ve farmakolojik çalışmalar için kullanışlı hale getirmiştir (Şekil 3). Bu çember sistemi kullanılan molekül, iyon ve ilaçların dokuya difüzyonunu optimize eder. Ancak bu sistemde suya daldırma mercekli mikroskop kullanılmazsa elektrotların görüleştirelmesi zor olabilir.



**Şekil 3.** Kesitlerin tamamen yBOS içerisine daldırıldığı çember sistemi.

Süperfüzyon kayıt çemberi, harici bir saklama kabına veya taze yBOS'nu tutan bir şişeye bağlanır (3). yBOS harici kabta oksijenlenerek, kayıt çemberine sabit hızda aktarılır (dakikada birkaç mililitre). Kayıt çemberinde bulunan bir başka tüp çemberde bulunan yBOS'nu atık kabına götürür (1,3, 35). Bu şekilde kesit bulunduğu çemberde devamlı taze yBOS ile perfüze edilmiş olur (Şekil 4). Beyin kesit çalışmalarında kullanılmış farklı süperfüzyon tasarımları mevcuttur (5, 39). Her iki tasarım da deneysel amaçlara ve hedeflere bağlı olarak çalışılabilir.





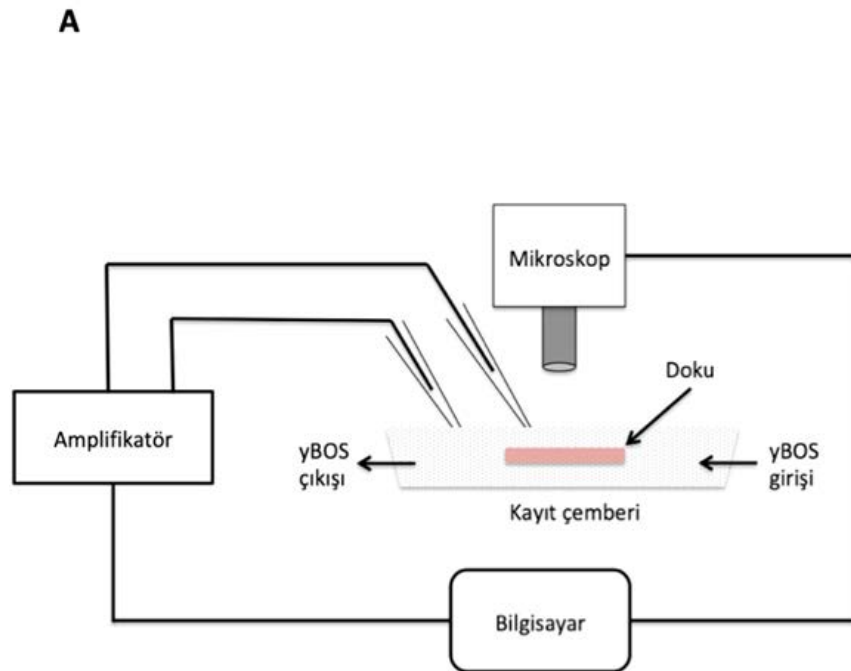
Şekil 4. Süperfüzyon kayıt çemberi.

#### Deneysel Düzenek

Beyin kesitlerinden elektrofizyolojik kayıtlar elde ederken genel amaç, dokunun in vivo deneyimlediği ortamı mümkün olduğunca yakından taklit eden bir ortam hazırlamak ve bu ortamda dokunun hücre dışı alanında bir elektrot ile sinyal almaktır. Bu nedenle kesitin konulacağı, doku sıcaklığını koruyan (ısıtıcı kaynak), oksijenlendiren ve perfüze eden bir çember (odacık) gereklidir. Son zamanlarda aynı

anda birden çok beyin kesitinden kayıt yapabilmeye olanak sağlayan, böylece hayvan kullanımını azaltan ve veri kalitesini yükselten birkaç çok kesitli elektrofizyoloji sistemi tanımlanmıştır (40-42).

Bir elektrofizyolojik kurulumun dört ana bileşeni vardır (Şekil 5).



Şekil 5. Deneysel düzeneğin A) şematik ve B) gerçek gösterimi.

Bunlar; kesiti sağlıklı tutmak için uygun ortamın hazırlanması, optik donanımın sağlanması, mikroelektrotları sabit bir şekilde konumlandırmak için mekanik araçların temini ve elektronik sinyalleri yükseltme ve kaydetme araçlarıdır. Ayrıca çalışma ortamının titreşim ve elektrik izolasyonunun yapılması gerekmektedir.

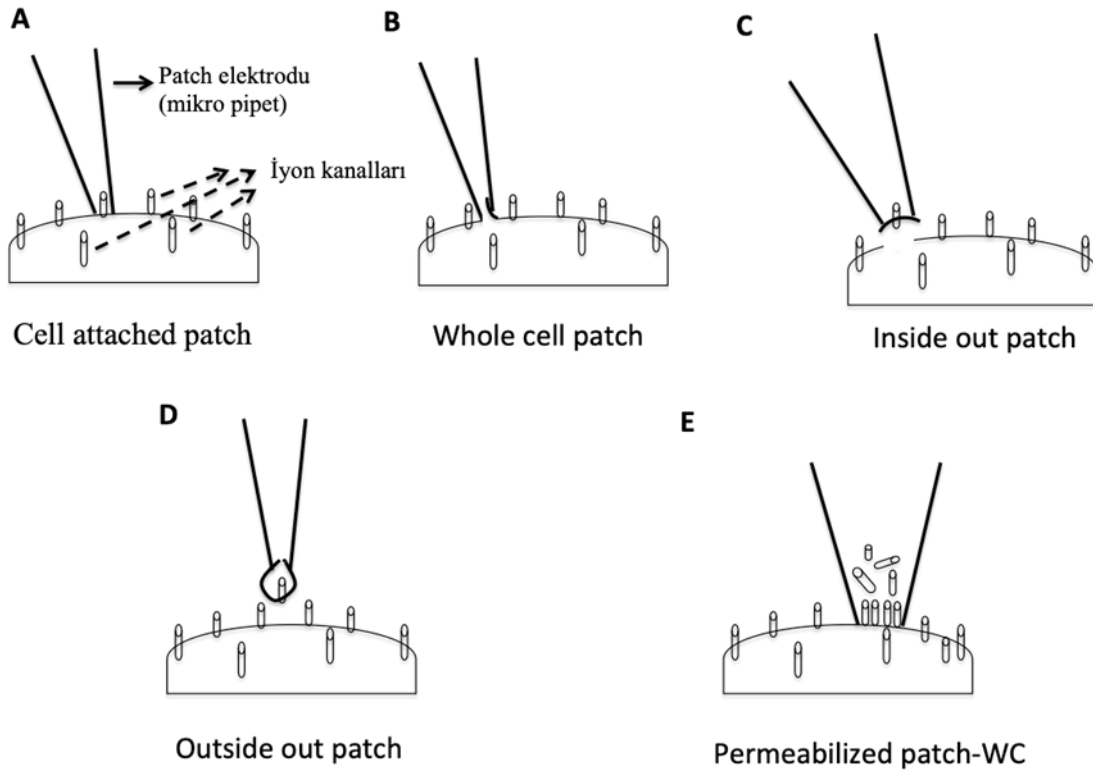
Kesiti daha yakından görmek ve mikroelektrotları istenilen doku bölgesine yerleştirebilmek için düşük güçlü bir mikroskop yeterli olmaktadır. Voltaj kenetleme sisteminde zorunlu olan sabit izole masa ortamı bu çalışmalar için zaruri değildir. Ayrıca mikromanipülatörler kayıt esnasında kayma titreşim yapmamak koşuluyla kaba mekanik tipte olabilirler. Mikro elektrot amplifikatörü ve bir bilgisayar elektriksel sinyallerin yakalanması için bulunması gereken temel araçlardır. Kullanılan amplifikatörün kazancı en az 1000 olan düşük gürültülü bir voltaj yükseltici olmasına dikkat edilmelidir (43).

### 3.1.1 Kesitlerde Patch-Clamp Uygulamaları

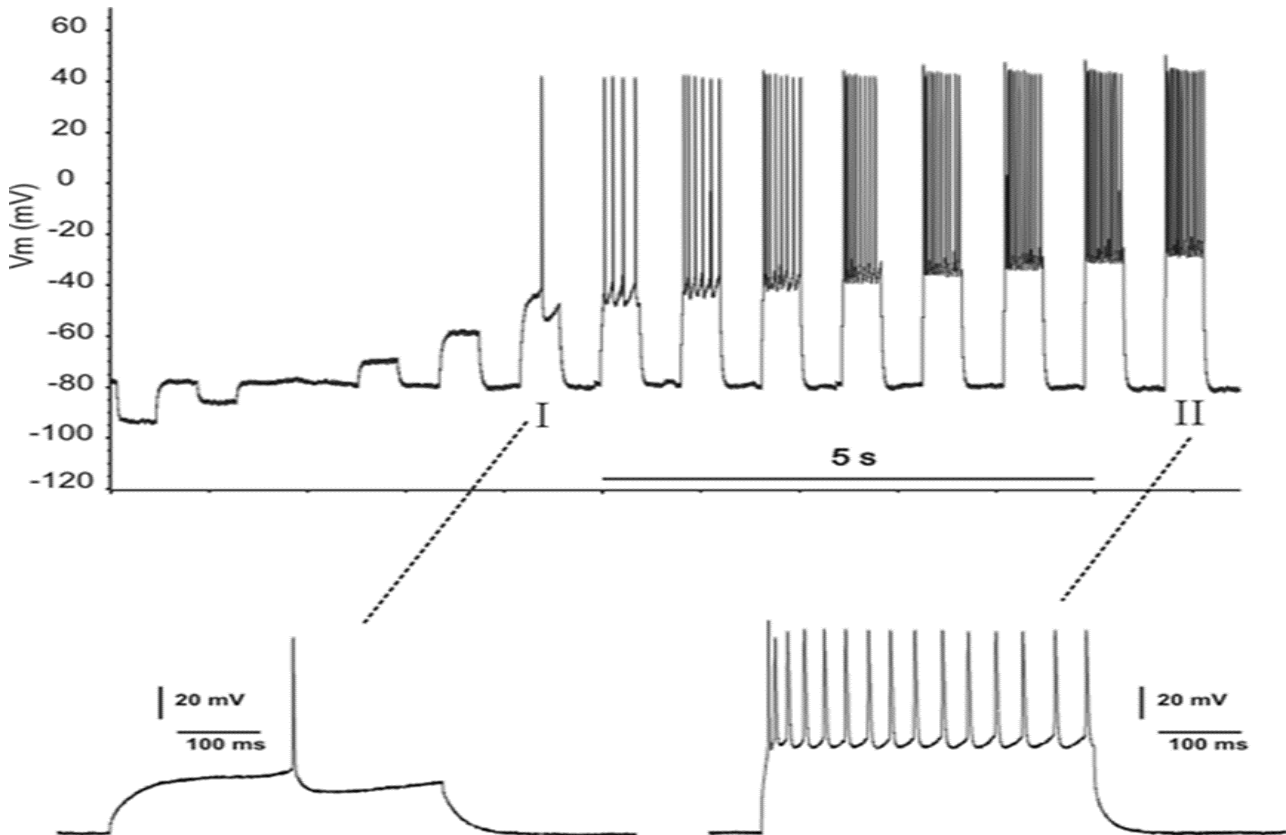
Patch clamp (yama kenetleme), bir membran parçasına uygulanan voltajın membran parçasında oluşturduğu akımın ölçülmesiyle iletkenliği hakkında bilgi veren bir elektrofizyolojik kayıt yöntemidir. Kenetleme yöntemi sadece voltaj için değil, akımın belirlenen bir değerde kenetlenmesi ile bir membran parçası boyunca oluşan voltajı ölçmek için de uygulanabilir. Bu teknik 1986'da Neher ve Sakmann tarafından tanıtılmıştır (44). Zamanla farklı konfigürasyonlar kullanılarak geliştirilen tekniğin günümüzde kullanılan 5 farklı konfigürasyonu bulunmaktadır. Bunlardan ilki olan "cell attached patch" (hücre bağlı yama) kayıt alma elektrodunun basınç uygulanarak membranın küçük bir parçasına sıkıca kenetlenmesini sağlamaktadır. Yaklaşık 1-2 µm açıklığa sahip bir mikroelektrot kullanıldığında, elektrot ve hücre membranı arasında kimyasal ve elektriksel olarak kararlı bir bağlantı oluşur. Gigaohm (GΩ) seviyesinde olan yüksek elektrik direnci nedeniyle "gigaseal" olarak adlandırılır. Bu durum düşük arka plan gürültüsü ile pA aralığındaki akımların kaydedilmesini sağlamaktadır. Bu direncin oluşturulması, hedeflenen kayıta gürültünün azaltılması, membran voltajının zaman ve genlik kontrolünün sağlanması için gereklidir. "Cell attached patch" genel olarak diğer konfigürasyonların temelini oluşturmaktadır. Elektrod içerisinde bulunan sıvı ve sitoplazma arasındaki membran parçası, sıkıca mühürlenmiş pozisyondayken pipete uygulanan ters basınç (emme) ile membran bütünlüğü bozulur (45). Buna tam hücre konfigürasyonu (whole cell) denilmektedir. Bu pozisyonda pipet yavaşça çekilir ve kesilmiş yama elde edilir. Bu konfigürasyona dış-dış yama (outside out patch-OOP) denilmektedir. Pipet "Cell attached patch" pozisyonundayken, aniden çekilerek çıkarıldığında ise elde edilen membran parçası içten dışa yama (inside out patch-IOP) olarak adlandırılır. Çünkü plazma zarının içi artık yapay ekstrasellüler sıvı ortamına maruz kalmaktadır. Çoğu zaman hücre, hasarlı membranı yeniden mühürlüyor ve bu işlemler aynı hücrede

tekrar gerçekleştirilebilir. Beşinci konfigürasyon, "cell attached patch" pozisyonunda hücre membranının kırılmadığı, ancak hücre içine erişim için pipet solüsyonu aracılığıyla yapay iyon kanalları eklenerek geçirgen hale getirildiği geçirgenleştirilmiş yama tam hücre (permeabilized-patch WC) konfigürasyonudur (46). Şekil 6'da patch-clamp konfigürasyon diyagramı gösterilmektedir.

Hüresel elektrik sinyalleri üretmenin temeli, hücrenin özel membran taşıyıcıları ve kanalları aracılığıyla kimyasal/elektriksel gradyanlar oluşturarak bir kapasitör boyunca elektriksel potansiyeller üretme kabiliyetinde yatar. Hücre zarları boyunca elektriksel potansiyelin büyüklüğü birkaç milivolttan (sinaptik potansiyeller), 100 mV'un üzerine (aksiyon potansiyelleri) kadar değişir. Elektrik akımları, iyonların membran boyunca akmasına izin veren iyon kanallarının açılıp kapanmasıyla üretilir ve birkaç pikoamperden (tek bir kanalın açılması), nanoamperlere kadar (binlerce kanalın eş zamanlı açılması) değişir. Patch clamp tekniği, membranı elektriksel olarak izole eder ve arka plan gürültüsünü en aza indirir. Bu nedenle kanal aktivitesini doğru bir şekilde karakterize etmek için güçlü bir yöntemdir. Patch clamp kayıtlarında iki ana mod vardır: voltaj kenetleme ve akım kenetleme. Voltaj kenetleme modunda, membran voltajı amplifikatör tarafından kayıt pipeti aracılığıyla kontrol edilir ve pipet boyunca karşılık gelen akım ölçülür. Akım kenetleme modunda, amplifikatör pipetten geçen akım miktarını kontrol eder ve buna karşılık gelen voltaj değişikliği ölçülür. Voltaj kenetleme modunda akım, iletkenlik ile doğru orantılıdır. Bu teknik ile membran dinlenme potansiyelini ve aksiyon potansiyelini ölçmek mümkündür. Şekil 7'de patch-clamp tekniğiyle alınmış sinyal kayıt örneği gösterilmiştir. Patch clamp tekniği, pasif ve aktif membranı nicel olarak tanımlama yeteneği açısından önemli olduğu gibi aynı zamanda elektrofizyolojik davranışının altında yatan mekanizmaların daha derinlemesine anlaşılmasına katkısı açısından da önemlidir. Membran iletkenliğindeki değişiklikler (kanaldan geçen iyonların oranı) dahil olmak üzere tek bir kanalın aktivitesindeki değişiklikleri gerçek zamanlı olarak gözlemleme yeteneği sağlayan bu yöntem, belirli iyon kanallarının voltaj, iyon ve ligandlara karşı hassasiyetlerinin belirlenmesine izin verir. Bu teknik, çeşitli iyon kanalı türlerinin keşfedilmesini ve bunların sınıflandırılmasını sağlamıştır. İyon kanallarının elektriksel ve kinetik özellikleri açıklanmış ve bu kanalların fizyolojik modülasyonu ve ayrıca hastalık durumlarındaki değişimleri hakkında fikir vermiştir. İyon kanallarındaki kusurlarla birçok hastalık ilişkilendirilmiştir (47). Ayrıca iyon kanalı modülatörlerinin mekanizmalarını anlamak için farklı konformasyonel durumlarda bir ilaç ile belirli bir iyon kanalı arasındaki etkileşimi aydınlatmak için kullanılmıştır. Örneğin; epilepsi, diyabet, hipertansiyon ve ağrı dahil birçok hastalığı tedavi etmek için kullanılan iyon kanalı modülatörlerinin farmakolojik özelliklerini incelemek için yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (48).



**Şekil 6.** 5 farklı patch clamp konfigürasyonu diyagramı. Şekil, ekstrasellüler sıvıya daldırılmış yandan görülen canlı bir hücreyi temsil etmektedir. A) Hücreye bağlı yama (cell attached patch) B) Tam hücre yaması (whole cell patch) C) İç dış yama (inside out patch) D) Dış dış yama (outside out patch) E) Geçirgenleştirilmiş yama (permeabilized patch).



**Şekil 7.** Hiperpolarize ve depolarize edici akım enjeksiyonlarına yanıt olarak elde edilen temsili elektrofizyolojik kayıt örneği.

Sistemde kullanılan kayıt cihazları, çok yüksek bir giriş empedansına ( $10^{12}$ - $10^{15}$  m $\Omega$ ) ve mV aralığında düşük gürültüye sahip, yüksek kazançlarda yeterli bant genişliğine sahip FET (Field effect transistor-Alan etkili transistor) işlemsel amplifikatörlerdir. Ayrıca genel bir ex-vivo kayıt düzeneğine ek olarak, uygulamanın hassasiyeti nedeniyle titreşimsiz masa kullanılması ve dış elektromanyetik alanları uzaklaştırmak için Faraday kafesi kullanımı zaruridir. Ayrıca patch clamp tekniğinde kullanılan kayıt elektrotlarının içerisine ekstrasellüler kayıt pipetlerinden farklı olarak özel bir solüsyon hazırlanır.

### 3.1.2. Kesitlerden Ekstrasellüler Alan Potansiyel Kayıtları

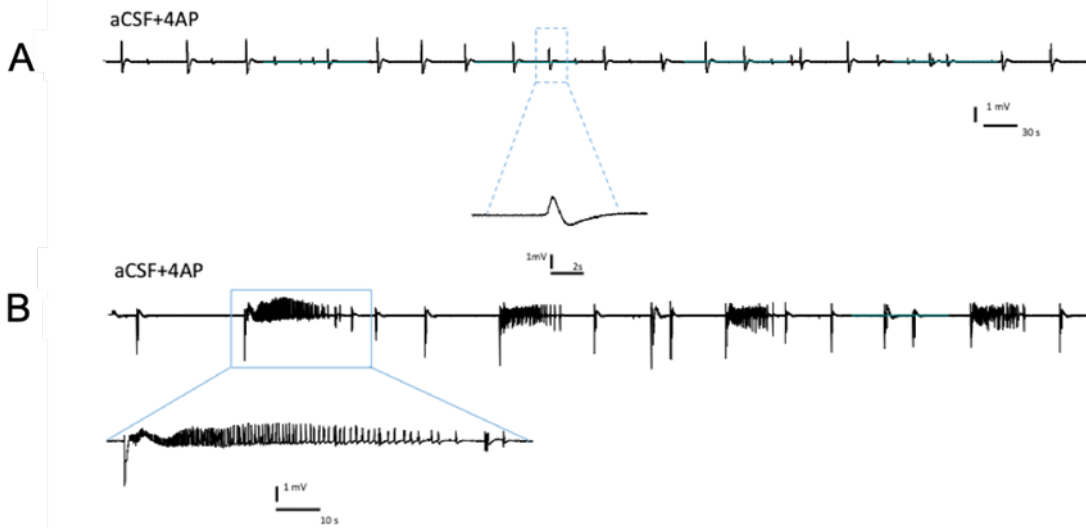
Beyin tarafından bilginin depolanması, birbirine bağlı büyük nöron ağlarında meydana gelmektedir. İletişim kuran nöron kümesindeki aktivitenin, ağı oluşturan nöronlar arasında değişmiş sinaptik bağlantı güçleri olarak gösterilen hafızayı oluşturduğuna inanılmaktadır (49). Hipokampusun limbik korteksi de dahil olmak üzere korteks bölgelerinden alınan beyin kesitleri, bu ağıdaki bireysel sinapslarda meydana gelen değişikliklerin altında yatan hücresel süreçleri tanımlamada ve anlamada son derece yararlı olmuştur (50).

Beyin kesitleri, hafızanın altında yatan değişmiş sinaptik kuvvetlerin hücresel yönlerinin, uzun vadeli sinir uyarılarının gücündeki artışın (long term potentiation-LTP) ve sinaptik kazançta uzun vadeli bir azalma olan uzun vadeli depresyonun (long term depression-LTD) aydınlatılmasında kullanılan en önemli metoddur. Sinaptik iletimde LTP'nin, nöronal ağlarda anıların kodlanmasında önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (51,52). Bu fenomen ilk olarak bir in vivo preparatta keşfedilmiştir (53) ancak mekanizmanın çözülmesindeki en önemli gelişmeler in vitro beyin kesitlerinden elde edilmiştir (54-60). LTP ve LTD'nin tipik bir beyin kesiti çalışması, ilgili post sinaptik hücrelere öncülük eden uyarıları etkinleştirmek için stimülasyon elektrodu kullanmayı gerektirir. Monosinaptik uyarıcı post sinaptik potansiyeller (EPSP), hücre içi veya tam hücre kayıt teknikleri kullanılarak nöronlardan veya alan kayıt teknikleri kullanılarak nöron popülasyonlarından kaydedilebilir. LTP veya LTD'yi oluşturmak için afferentlere tekrarlayan stimülasyon uygulanır. LTD, düşük frekanslı bir stimülasyonla (2-7 Hz/100'lerce uyarım) indüklenirken, LTP yüksek frekanslı bir stimülasyonla (50-400 Hz/saniye) indüklenir. Yapılan beyin kesiti çalışmaları, ön beyin sinapslarının iki farklı LTP formu sergilediğinin gösterilmesini sağlamıştır (61). Beyin kesiti metodu, bireysel sinapslarda meydana gelen sinaptik değişikliklerin doğasını ve mekanizmalarını anlamada yüksek ölçüde fayda sağlamıştır. Sinaptik kazanç değişikliklerine N-Methyl-D-aspartat (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionik asit (AMPA) ve metabotropik glutamat reseptörlerinin katkıları hakkında mevcut bilgilerin neredeyse tamamı beyin kesiti çalışmalarından sağlanmıştır. Bir beyin kesitinde spesifik bir yolağı uyarmak ve nöronal ağı

korunduğu beyin bölgelerinde belirli postsinaptik hücreleri diğer sinaptik girdilerin kontaminasyonu olmadan kaydedebilmek mümkündür. Çünkü bu metod, sinaptik bir yapıyı karıştırıcı ağı etkilerinden izole eder ve kontrollü çevresel koşullarda incelemeye olanak sağlar. Bu konulardaki mevcut bilgimiz çoğunlukla hipokampal kesitlerdeki çalışmalardan kaynaklanmaktadır.

Beyin kesitlerinin yaygın olarak kullanıldığı bir diğer araştırma alanı ise epileptik olmayan beyin dokusu kesitlerinde nöbet benzeri olaylar geliştirmektir. Hücre dışı  $Ca^{+2}$  ve  $Mg^{+2}$  içermeyen çözeltiler (4,16, 62), artmış hücre dışı  $K^{+}$  (63) epileptiform aktivite oluşumuna yol açan sinir ağı uyarılabilirliğinde önemli bir artışa neden olur. Ayrıca Pentilentetrazol (PTZ), NMDA, tetanik kontraksiyon toksinleri veya Gama-aminobütirik asit (GABA) reseptör antagonistleri (penisilin, pikrotoksin, bikukulin) gibi bileşiklerin kesit perfüzyonuna eklenmesi ile nöbet benzeri olaylar geliştirilmektedir (64). Bu deneysel modeller akut nöbet oluşum modellerini (iktogenez) temsil etmektedir. In vitro beyin kesitlerinde epileptiform aktiviteyi indükleyen  $K^{+}$  kanal blokörü 4AP (4-aminopiridin) de kullanılmaktadır (65-70). Bu modelde, ilaçla uzun süreli perfüze olan kesitte nöbet benzeri iktal deşarjlar, tahmin edilemeyen zaman ve alanlarda kendiliğinden ortaya çıkmaktadır (68) (Şekil 8).

Kesitlerin, ayrıntılı hücresel ve sinaptik fenomenleri araştırmak için sahip oldukları teknik avantajlar, temporal lob epilepsisi (TLE) ve epileptogenez modellerinin incelenmesinde özellikle önemli olmuştur. Genel olarak epileptojenik bir olay veya uyarı izleyen iki dönem araştırılmıştır: kendiliğinden tekrarlayan nöbetler gösterdiği kronik epilepsi fazı (epilepsi) ve ilk travma ile ilk spontan nöbet arasındaki süreç (epileptogenez) olan latent dönem. Kronik hayvan modellerinden hipokampal kesitleri incelemenin en önemli avantajı, bu hayvanların epileptik olmalarıdır. Hayvanda oluşturulan epileptik durumla ilişkili veya nedensel olarak iktogenez ile ilişkili olabilecek parametreleri analiz etmek bu modelde mümkündür. Ancak, epileptik hayvanlardan alınan kesitlerde fizyolojik koşullar altında interiktal benzeri veya iktal benzeri deşarjların meydana geldiği bildirilmemiştir (72). Bunun yanı sıra, kronik modeller kesitlerin epileptik eğilimini ortaya çıkarmak için kullanılabilir. Kontrol ve epileptik kesitler arasında interiktal benzeri veya iktal benzeri aktivitenin modelini ve özelliklerini karşılaştırmak, epileptogenez sırasında veya epilepsinin kronik aşamasında meydana gelen fonksiyonel yapılanmalar (uyarıcı aksonların filizlenmesi) hakkında önemli bilgiler ortaya çıkabilir (73-78). Bu kesitlerin başka bir kullanımı, epileptik durumla ilişkili hipokampal devre değişikliklerinin ayrıntılarını araştırmaktır. Birçok çalışmada elektrofizyoloji, fonksiyonel morfoloji veya moleküler biyolojiyi birleştiren multidisipliner bir yaklaşıma dayanmaktadır (79-88). Epilepsi modelinde verilerin yorumlanması karşılaşılan en önemli zorluktur.



**Şekil 8.** 4AP ile indüklenmiş alan potansiyel kayıt örnekleri A) İnteriktal deşarj benzeri aktivite kayıt örneği, B) İktal deşarj benzeri aktivite kayıt örneği. (71)

Çünkü TLE modelinde nöbetler genellikle birkaç limbik bölgeyi içerir ve nöbetin başlangıcının ve yayılmasının tam anatomik konumu bilinmemektedir. Ayrıca bu durum hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Bu nedenle, TLE ile ilişkili anormallikler için hipokampal kesitlerde bakılması gereken anatomik noktalar belirsizdir. Çalışmalarda epilepsiye bağlı plastisiteye odaklanmak ve bu değişikliklerin ayrıntılarını aydınlatmak daha yararlıdır. Ayrıca kesit çalışmalarından elde edilen verilerdeki değişikliklerin potansiyel olarak “proepileptik” olabileceği parametreleri tanımlamak yeni terapötik hedefler sağlayabilir (79,88).

### 3.2. Kesitlerin Biyokimyasal Analizler için Kullanımı: Hipoksi

Akut beyin kesiti hazırlığı, tanımlanmış hücre mimarisi, mekanik stabilitesi ve oksijen varyasyonlarına karşı bilinen duyarlılığı ile, oksijen yokluğunun nöronal fizyoloji üzerindeki etkisinin ayrıntılı olarak çalışılabileceği bir in vitro model sağlamaktadır. (89-91). Bir beyin kesitindeki oksijen ortamını uzay-zamansal olarak kontrol edebilme avantajı, canlı beyindeki oksijen ve nöronal fonksiyon arasındaki ilişki hakkında bilgi verecektir. İzole edilmiş bir nöronal dokuyu hipoksik hasara maruz bırakan çoğu çalışma, oksijen kaynağının araştırmacı tarafından düzenlendiği perfüzyon çemberlerine dayanır (92-95). Oksijen kaynağı ile aynı basınçta verilen %100 N<sub>2</sub> gazı ile gazlandırılan yBOS solüsyonunun kesiti perfüze etmesiyle hipoksik olaylar indüklenir (96). In vitro beyin kesitlerindeki çalışmalar, pürin ve pirimidin nükleotid seviyelerinde ve oksijen/glukoz tükenmesi sırasında ve sonrasında meydana gelen canlılık durumunda ciddi değişiklikler olduğunu göstermiştir (97, 98). Ayrıca hipoksi gibi iskeminin eşlik eden vasküler ve diğer sistemik yanıtlar nedeniyle beyini yerinde nasıl etkilediğini araştırmak zordur. Bu nedenle ince in vitro beyin kesiti, hipoksinin işleyen sinir dokusunun fizyolo-

jisi üzerindeki etkisini incelemek için pratik bir yöntem sağlar. Beyin kesitlerinde tanımlanabilir sinir katmanları içinde gerçekleştirme fırsatı, beyin yakınlarındaki mikro ortamlarının hipoksisine karşı reaktivitedeki farklılıkların karşılaştırılmasına izin verir.

### SONUÇ

Akut beyin kesiti hazırlığı, nöronların ve nöronal dokunun çeşitli fizyolojik koşullara nasıl tepki verdiğinin ayrıntılarını incelemek için ideal bir modeldir. Ex-vivo beyin kesitleri yarım yüzyıldır hayvan beyinde elektrofizyolojik çalışmalar için kullanılmaktadır (99). In vivo hazırlıktan hem daha hızlı, hemde daha ucuzdur. Beyin dokusunun vücuttan çıkarılması, kalp atışının ve solunumun mekanik etkilerini ortadan kaldırır. Bu da hücre içi kayıtların daha uzun alınmasına izin verir. Oksijen, karbondioksit seviyeleri veya hücre dışı sıvının pH'ı gibi kesitin fizyolojik koşulları ayarlanabilir ve korunabilir. Kapalı in vivo sistemde mümkün olmayan kayıt elektrodunun istenilen bölgeye dikkatlice yerleştirilmesi için uygundur. Bir beyin kesitinde izole edilmiş sinaptik devre, asıl bulunduğu bölgedeki devrenin basit bir modelini temsil eder. Hücre kültürlerinde veya homojenleştirilmiş dokuda kaybolan yapısal bağlantılar bu modelde korunur. Beyin kesitleri, beyin geri kalanının ilgilenilen sinir devresi üzerindeki etkilerinin ortadan kaldırılmış olmasıyla daha fazla deneysel kontrol sağlar. Agonistlerin ve antagonistlerin perfüzyonu yoluyla nörotransmitter aktivitesinin hassas manipülasyonuna izin verir. Ancak beyin kesitlerinden elde edilen veriler yorumlanırken, izole edilmiş bir kesitin beyinde mevcut olan olağan giriş çıkış bağlantılarından yoksun olduğu unutulmalıdır. Ayrıca kesit alma işlemi sürecindeki komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalı ve canlı doku hücrelerinin miktarını maksimize etmek için kesim işlemi uygun koşullarda ve hızlı yapılmalıdır. Kesitin uzun süreli perfüzyon ortamında

dinlendirilmesine dikkat edilmelidir. Kayıt esnasında dokunun, sağlıklı bir hayvandan daha hızlı bozunup yaşlanacağı bilinip, deney kayıt süresi buna göre ayarlanmalıdır.

**Etik onam:** Çalışma etik onam izni gerektirmemektedir.

**Yazar Katkıları:**

*Konsept:* İ.A. , H.Ö.

*Literatür Tarama:* H.Ö. , İ.A.

*Tasarım:* İ.A. , H.Ö.

*Veri toplama:* H.Ö. , İ.A.

*Analiz ve yorum:* İ.A. , H.Ö.

*Makale yazımı:* H.Ö. , İ.A.

*Eleştirel incelenmesi:* İ.A.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

**Kaynaklar**

- Kerkut GA, and Wheal HW. (Eds.) Electrophysiology of isolated mammalian CNS preparations. Academic Press. 1981.
- Yamamoto C, McIlwain H. Electrical activities in thin sections from the mammalian brain maintained in chemically-defined media in vitro. J Neurochem. 1966;13(12): 1333–1343.
- Molleman A. Patch clamping: an introductory guide to patch clamp electrophysiology. Wiley, West Sussex, England. 2003.
- Jefferys JG. Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions. Physiol Rev. 1995; 75(4): 689–723.
- Scholfield CN. Electrical properties of neurones in the olfactory cortex slice in vitro, J. Physiol. (London). 1978;275:535-546.
- Voskuyl RA, and ter Keurs HEDJ. Modification of neuronal activity in olfactory cortex slices by extracellular K<sup>+</sup>, Brain Res. 1981;230:372-377.
- Lipton P, and Whittingham TS. The effect of hypoxia on evoked potentials in the in vitro hippocampus. J. Physiol. (London) 1979;287:427-438.
- Lipton P, and Heimbach CJ. The effect of extracellular potassium concentrations on protein synthesis in guinea-pig hippocampal slices, J. Neurochem. 1977;28:1347-1354.
- Lipton P, and Heimbach CJ. Mechanism of extracellular potassium stimulation of protein synthesis in the in vitro hippocampus, J. Neurochem. 1978;31:1299-1307.
- Lipton P, and Robacker K. Glycolysis and brain function: Ko stimulation of protein synthesis and K<sup>+</sup> uptake require glycolysis. Fed Proc. 1983;42(12):2875-80.
- Hablitz JJ, and Lundervold A. Hippocampal excitability and changes in extracellular potassium. Exp. Neurol. 1981;71:410-420.
- King G1, and Somjen GG. Extracellular calcium and action potentials of soma and dendrites of hippocampal pyramidal cells. Brain Res. 1981;226:339-343.
- Kimelberg HK, Biddlecome R, Narumi S, and Bourke RS. ATPase and carbonic anhydrase activities of bulk-isolated neurons, glia and synaptosome fractions from rat brain. Brain Res. 1978;141:305-323.
- Grisar T, and Franck G. Effect of changing potassium ion concentrations on rat cerebral slices in vitro: A study during development. J. Neurochem. 1981;36:1853-1857.
- Pittman QJ, Blume HW, and Renaud LP. Connections of the hypothalamic paraventricular nucleus with the neurohypophysis, median eminence, amygdala, lateral septum and midbrain periaqueductal gray: An electrophysiological study in the rat. Brain Res. 1981;215:15-28.
- Jefferys JGR, and Haas HL. Synchronized bursting of CA1 hippocampal pyramidal cells in the absence of synaptic transmission, Nature 1982;300:448-450.
- Richards CD, and Sercombe R. Calcium, magnesium and the electrical activity of guinea-pig olfactory cortex in vitro. J. Physiol. (London) 1970;211:571-584.
- Hackett JT. Calcium dependency of excitatory chemical synaptic transmission in the frog cerebellum in vitro. Brain Res. 1976;114:35-46.
- Dingledine R, and Somjen G. Calcium dependence of synaptic transmission in the hippocampal slice. Brain Res. 1981;207:218-222.
- Schaer H. Decrease in ionized calcium by bicarbonate in physiological solutions. Pflügers Arch. 1974;347:249-254.
- Dienel GA, Hertz L. Glucose and lactate metabolism during brain activation. J Neurosci Res. 2001;66:824–838.
- Christie JM, Jahr CE. Multivesicular release at Schaffer collateral-CA1 hippocampal synapses. J Neurosci. 2006;26:210–216.
- Schurr A, Payne RS, Miller JJ, Rigor BM. Study of cerebral energy metabolism using the rat hippocampal slice preparation. Methods. 1999;18:117–126.
- Cater HL, Chandratheva A, Benham CD, Morrison B III, Sundstrom LE. Lactate and glucose as energy substrates during, and after, oxygen deprivation in rat hippocampal acute and cultured slices. J Neurochem. 2003;37:1381–1390.
- Alger BE, Nicoll RA. Epileptiform burst afterhyperpolarization: Calcium-dependent potassium potential in hippocampal CA1 pyramidal cells. Science. 1980;210:1122-1124.
- Brown DA, Wong RKS, Prince D. Spontaneous miniature synaptic potentials in hippocampal neurons. Brain Res. 1979;177:194-199.
- Aydın-Abidin S, Abidin İ. 7,8-Dihydroxyflavone potentiates ongoing epileptiform activity in mice brain slice. Neuroscience Letters. 2019;703:25-31.
- Llinas R and Sugimori M. Electrophysiological properties of in vitro Purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices. J. Physiol. (London) 1980a;305:171-195.
- Spray DC, Harris AL, and Bennett MVL. Gap junctional conductance is a simple and sensitive function of intracellular pH. Science. 1981;211:712-715.
- Marshall KC, and Engberg I. The effects of hydrogen ion on spinal neurons. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1980;58:650-655.
- Franck G. Brain slices, The Structure and Function of Nervous Tissue, Volume VI. Structure and Physiology (G. H. Bourne, ed.), Academic Press, New York. 1972:417- 465.
- Xiong H, Xia J. Preparation and use of rodent hippocampal slices. Current Laboratory Methods in Neuroscience Research. 2014: 95-103.
- Teyler TJ. Brain slice preparation: Hippocampus, Brain Res. Bull. 1980;5:391-403.
- Garthwaite J, Woodhams PL, Collins MJ, and Balazs R. On


- the preparation of brain slices: Morphology and cyclic nucleotides, *Brain Res.* 1979;173:373-377.
35. White WF, Nadler JV, and Cotman CW. A perfusion chamber for the study of CNS physiology and pharmacology in vitro, *Brain Res.* 1978;152:591-596.
  36. Schwartzkroin PA. Characteristics of CA1 neurons recorded intracellularly in the hippocampal slice. *Brain Res.* 1975;85:423-435.
  37. Li CL, and McLlwin H. Maintenance of resting membrane potentials in slices of mammalian cerebral cortex and other tissues in vitro. *J. Physiol.* 1957;139:178-190.
  38. Haas HL, Schaerer B, and Vosmansky M. A simple perfusion chamber for the study of nervous tissue slices in vitro, *J. Neurosci. Methods.* 1979;1:323-325.
  39. Nicoll RA, Alger BE. A simple chamber for recording from submerged brain slices. *J Neurosci Methods.* 1981;4: 153–156.
  40. Stopps M, Allen N, Barrett R, Choudhury HI, Jarolimek W, Johnson M, et al. Design and application of a novel brain slice system that permits independent electrophysiological recordings from multiple slices. *J Neurosci Methods.* 2004;132:137–48.
  41. Dunlop J, Roncarati R, Jow B, Bothmann H, Lock T, Kowal D, et al. In vitro screening strategies for nicotinic receptor ligands. *Biochem Pharmacol.* 2007;74:1172–81.
  42. Graef JD, Wei H, Lippiello PM, Bencherif M, Fedorov N. Slice XVIvo: A novel electrophysiology system with the capability for 16 independent brain slice recordings. *Journal of Neuroscience Methods.* 2013;212: 228-233.
  43. Finkel A and Bookman R. *Current Protocols in Neuroscience.* 1997 by John Wiley and Sons, Inc. 6.1.1-6.1.6.
  44. Neher E, Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature.* 1976;260:799-802.
  45. Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved Patch-Clamp Techniques for High-Resolution Current Recording from Cells and Cell-Free Membrane Patches. *Pflügers Arch.* 1981;391:85–100. [SEP]
  46. Horn R, Marty A. Muscarinic Activation of Ionic Currents by a New Whole-Cell Recording Method. *J. Gen. Physiol.* 1988;92:145–159.
  47. Ashcroft, F.M. *Ion Channels and Disease: Channelopathies.* Boston: Academic Press, Newyork, 2000.
  48. Kass RS. The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1986–89.
  49. Thompson RF. The search for the engram. *Am. Psychol.* 1976;31:209–227.
  50. Teyler TJ, Cavus I, Coussens C, DiScenna P, Grover LM, Lee YP, and Little Z. *Brain Slices in Basic and Clinical Research* (Schurr, A., and Rigor, B., Eds.), CRC Press, Boca Raton, FL.). 1995.
  51. Bliss TVP, and Collingridge GL. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993;361:31–39.
  52. Martin S, Grimwood P, and Morris RGM. Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000;23:649–711.
  53. Bliss TVP, and Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 1973;232:331–356.
  54. Collingridge GL, Kehl SJ, and McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J. Physiol.* 1983;334:33–46.
  55. Lynch G, Larson J, Kelso S, Barrionuevo G, and Schottler F. Intracellular injections of EGTA block induction of hippocampal long-term potentiation. *Nature.* 1983;305: 719–721.
  56. Frey U, Huang YY, and Kandel ER. Effect of cAMP stimulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science.* 1993;260: 1661–1664. [SEP]
  57. Nguyen PV, Abel T, and Kandel ER. Requirement of a critical period of transcription for induction of late phase of LTP. *Science.* 1994;265: 1104–1107.
  58. Abel T, Nguyen PV, Barad M, Deuel T, Kandel ER, and Boortchouladze R. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell.* 1997;88: 615–626.
  59. Giese KP, Fedorov NB, Filipkowski RK, and Silva AJ. Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science.* 1998;279: 870–873. [SEP]
  60. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001;294: 1030–1038.
  61. Grover LM, and Teyler TJ. Two components of long-term potentiation induced by different patterns of afferent activation. *Nature.* 1990;347:477– 479.)
  62. Trevelyan AJ, Sussilo D, Watson BO, Yuste R. Modular propagation of epileptiform activity: evidence for an inhibitory veto in neocortex. *J Neurosci.* 2006;26:12447-12455.
  63. Bear J, Lothman EW. An in vitro study of focal epileptogenesis in combined hippocampal-parahippocampal slices. *Epilepsy Res.* 1993;14(3): 183-193.
  64. Pinto DJ, Patrick SL, Huang WC, Connors BW. Initiation, propagation and termination of epileptiform activity in rodent neocortex in vitro involve distinct mechanisms. *J Neurosci.* 2005;25: 8131-8140.
  65. Voskuyl RA, Albus H. Spontaneous epileptiform discharges in hippocampal slices induced by 4-aminopyridine. *Brain Res.* 1985;342: 54-66.
  66. Perreault P, Avoli M. Physiology and pharmacology of epileptiform activity induced by 4-aminopyridine in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol.* 1991;65:771-785.
  67. Perreault P, Avoli M. 4-aminopyridine-induced epileptiform activity and a GABA-mediated long-lasting depolarization in the rat hippocampus. *J Neurosci.* 1992;12:104-115.
  68. Avoli M, Barbaroise M, Lucke A, Nagao T, Lopantsev V, Kohling R. Synchronous GABA-mediated potentials and epileptiform discharges in the rat limbic system in vitro. *J Neurosci.* 1996;16: 3912,3924.
  69. Ziburkus J, Cressman JR, Barreto E, Schiff SJ. Interneuron and pyramidal cell interplay during in vitro seizure-like events. *J Neurophysiol.* 2006; 95:3948-3954.
  70. Uva L, Avoli M, de Curtis M. Synchronous GABAa-receptor-dependent potentials in limbic areas of the in vitro isolated adult guinea pig brain. *Eur J Neurosci.* 2009;29:911-920.
  71. Ozturk H. Phoenixin-14 modulates seizure-like events in amygdala. 6. Uluslararası GAP Matematik-Mühendislik-Fen ve Sağlık Bilimleri Kongresi, Şanlıurfa, 2021:58-64.
  72. Bernard C. *Hippocampal Slices: Designing and Interpreting Studies in Epilepsy Research.* Models of Seizures and Epilepsy. 2006:59-72.

73. Cronin J, Obenaus A, Houser CR, Dudek FE. Electrophysiology of dentate granule cells after kainate-induced synaptic reorganization of the mossy fibers. *Brain Res.* 1992;573: 305-310.
74. Hardison JL, Okazaki MM, Nadler JV. Modest increase in extracellular potassium unmasks effect of recurrent mossy fiber growth. *J Neurophysiol.* 2000;84: 2380–2389.
75. Lynch M, Sutula T. Recurrent excitatory connectivity in the dentate gyrus of kindled and kainic acid-treated rats. *J Neurophysiol.* 2000;83: 693– 704.
76. Patrylo PR, Dudek FE. Physiological unmasking of new glutamatergic pathways in the dentate gyrus of hippocampal slices from kainite-induced epileptic rats. *J Neurophysiol.* 1998;79(1):418-29.
77. Patrylo PR, van den Pol AN, Spencer DD, Williamson A. NPY inhibits glutamatergic excitation in the epileptic human dentate gyrus. *J Neurophysiol.* 1999;82:478–483.
78. Wuarin JP, Dudek FE. Electrographic seizures and new recurrent excitatory circuits in the dentate gyrus of hippocampal slices from kainite-treated epileptic rats. *J Neurosci.* 1996;16(14):4438-4448.
79. Bernard C, Anderson A, Becker A, Poolos NP, Beck H, Johnston D. Acquired dendritic channelopathy in temporal lobe epilepsy. *Science.* 2004;305(5683):532-5.
80. Brooks-Kayal AR, Shumate MD, Jin H, Rikhter TY, Coulter DA. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat Med.* 1998;4(10):1166-72.
81. Buhl EH, Otis TS, Mody I. Zinc-induced collapse of augmented inhibition by GABA in a temporal lobe epilepsy model. *Science.* 1996; 271(5247): 369-73.
82. Cossart R, Dinocourt C, Hirsch JC, Merchán-Pérez A, De Felipe J, Ben-Ari Y, et al. Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat Neurosci.* 2001. 4(1):52-62.
83. Esclapez M, Hirsch JC, Khazipov R, Ben-Ari Y, Bernard C. Operative GABAergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons in experimental epilepsy. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94(22):12151-6.
84. Esclapez M, Hirsch JC, Ben-Ari Y, Bernard C. Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. *J Comp. Neurol.* 1999;408(4): 449-460.
85. Nusser Z, Sieghart W, Somogyi P. Segregation of different GABA receptors to synaptic and extrasynaptic membranes of cerebellar granule cells. *J Neurosci.* 1998;18: 1693-1703.
86. Ratzliff AH, Howard AL, Santhakumar V, Osapay I, Soltesz I. Rapid deletion of mossy cells does not result in a hyperexcitable dentate gyrus: Implications for epileptogenesis. *J Neurosci.* 2004;24: 2259–2269.
87. Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: Functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J Neurosci.* 2000;20: 6144–6158.
88. Su H, Sochivko D, Becker A, Chen J, Jiang Y, Yaari Y, and Beck H. Upregulation of a T-type Ca<sup>2+</sup> channel causes a long-lasting modification of neuronal firing mode after status epilepticus. *J Neurosci.* 2002;22: 3645 – 3655 .
89. Medvedeva YV, Lin B, Shuttleworth CW, Weiss JH. Intracellular Zn<sup>2+</sup> accumulation contributes to synaptic failure, mitochondrial depolarization, and cell death in an acute slice oxygen-glucose deprivation model of ischemia. *J. Neuroscience.* 2009;29: 1105–1114.
90. Stork CJ, Li YV. Rising zinc: a significant cause of ischemic neuronal death in the CA1 region of rat hippocampus. *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2009;29: 1399–1408.
91. Rambani K, Vukasinovic J, Glezer A, Potter SM. Culturing thick brain slices: an interstitial 3D microperfusion system for enhanced viability. *J. Neuroscience Methods.* 2009;180: 243–254.
92. Taylor CP, Weber ML, Gaughan CL, Lehning EJ, LoPachin RM. Oxygen/glucose deprivation in hippocampal slices: altered intraneuronal elemental composition predicts structural and functional damage. *J. Neuroscience.* 1999;19: 619–629.
93. Huchzermeyer C, Albus K, Gabriel HJ, Otahal J, Taubenberger N, et al. Gamma oscillations and spontaneous network activity in the hippocampus are highly sensitive to decreases in pO<sub>2</sub> and concomitant changes in mitochondrial redox state. *J. Neuroscience.* 2008;28: 1153–1162.
94. Hoffmann U, Pomper J, Graulich J, Zeller M, Schuchmann, et al. Changes of neuronal activity in areas CA1 and CA3 during anoxia and normoxic or hyperoxic reoxygenation in juvenile rat organotypic hippocampal slice cultures. *Brain Research.* 2006;1069: 207–215.
95. Huang Y, Williams JC, Johnson SM. Brain slice on a chip: opportunities and challenges of applying microfluidic technology to intact tissues. *Lab on a Chip.* 2012;12: 2103–2117.
96. Dong W-Q, Schurr A, Reid K H, Shields CB, West CA. The rat hippocampal slice preparation as an in vitro model of ischemia. *Stroke.* 1988;19(4): 498-502.)
97. Pissarek M, Reinhardt R, Reichelt C, Manaenko A, Krauss G, Illes P. Rapid assay for one-run determination of purine and pyrimidine nucleotide contents in neocortical slices and cell cultures. *Brain Res. Protoc.* 1999;4:314–321.
98. Gunther A, Manaenko A, Franke H, Dickel T, Berrouschot J, Wagner A, et al. Early biochemical and histological changes during hyperbaric or normobaric reoxygenation after in vitro ischemia in primary corticoencephalic cell cultures of rats. *Brain Res.* 2002;946:130–138.
99. Collingridge GL. The brain slice preparation: a tribute to the pioneer Henry McIlwain. *J. Neurosci. Methods.* 1995;59(1):5-9.



## Humerus Lateral Kondil Kırığı Olan İki Yaşındaki Pediatrik Hastada İnfraklavikular Blok Deneyimimiz: Olgu Sunumu

### Our Experience at Infraclavicular Block in A Two-Year Pediatric Patient With Fracture Of Humerus Lateral Condil: Case Report

Abdulahkim ŞENGEL<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Siverek Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Siverek, Şanlıurfa, Türkiye.

#### Öz.

Rejyonel anestezi yöntemi, pediatrik hastalarda erişkin hastalara nazaran daha az başvurulan bir anestezi yöntemidir. Ultrasonun klinik uygulamada artan popülaritesi ile beraber hedef sinirin ve lokal anestezi yayılımının doğrudan görüntülenebilmesi pediatrik hastalarda da rejyonel anestezi uygulamasına olanak sağlamıştır. Ancak klinik pratiğe ve literatür taramasına bakıldığında bu uygulamaların hala istenilen düzeyde ve sayıda olmadığı görülmektedir. Bundan dolayı bu konudaki deneyimlerin bilimsel platformlarda daha çok tartışılıp paylaşılması gerektiğini düşünüyoruz. Bu anlamda bir gün önce düşme sonucu humerus lateral kondilinde kırık meydana gelen ve son bir haftada ağır bir üst solunum yolu hastalığı geçirme öyküsü olan 30 aylık bir çocukta ultrason rehberliğinde İnfraklavikular Brakiyal Pleksus bloğu uyguladığımız hasta hakkında deneyimlerimizi sunmak istedik.

**Anahtar Kelimeler:** İnfraklavikular blok, Pediatrik sinir bloğu, Ultrason

#### Abstract

The regional anesthesia method is an anesthetic method that is used less frequently in pediatric patients than in adult patients. With the increasing popularity of ultrasound in clinical practice, direct imaging of the target nerve and local anesthetic spread has allowed the application of regional anesthesia in pediatric patients as well. However, when clinical practice and literature review are examined, it is seen that these applications are still not at the desired level and number. Therefore, we think that experiences on this subject should be discussed and shared more on scientific platforms. In this sense, we wanted to present our experience about the Infraclavicular Brachial Plexus block method, which we applied under ultrasound guidance in a 30-month-old child who had a fracture in the lateral humeral condyle as a result of a fall the day before and had a history of severe upper respiratory tract disease in the last week.

**Keywords:** Infraclavicular block, Pediatric nerve block, Ultrasound

#### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Abdulhakim ŞENGEL

Siverek Devlet Hastanesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,  
Siverek, Şanlıurfa, Türkiye

e-mail: ahsengel121@gmail.com

**Geliş tarihi / Received:**

24.08.2021

**Kabul tarihi / Accepted:**

04.10.2021

**DOI:** 10.35440/hutfd.986407

## Giriş

Rejyonel anestezi gelişen teknolojiye paralel olarak son yıllarda hızlı bir gelişim göstermiştir. Ancak her yaş grubu hasta için bu söylenemez. Erişkin hastalara nazaran pediatrik hastalarda rejyonel anestezi her zaman zor olmuştur (1). Ultrason (US)'un rejyonel anestezide kullanılmaya başlanmasıyla beraber pediatrik hastalarda hedef sinirlerin ve çevredeki dokuların direk görüntülenmesi daha da kolaylaşmıştır ve bu anestezi yöntemi bu hasta grubunda da popüler hale getirmiştir (2). Üst ekstremitte cerrahisinde rejyonel anestezi yöntemlerinden biri olan brakiyal plexus bloğu (BPB) planlanan girişime göre interskalen, supraklaviküler, infraklaviküler, aksiller ve terminal sinirlere yönelik birçok farklı bölgeden uygulanabilmektedir (3). Gelişebilecek frenik sinir paralizisi ihtimali nedeniyle interskalen bloğa (İSB) ve yine oluşabilecek pnömotoraks riskinden dolayı supraklaviküler bloğa (SKB) tercih edilen infraklaviküler sinir bloğu (İKB) daha az komplikasyon ve daha az yan etkilerin ortaya çıktığı bir brakiyal plexus yöntemidir (3). Bu sebeple humerus lateral kondil kırığından dolayı operasyona alınan 30 aylık çocuk hastaya İKB uyguladık ve bu konudaki deneyimimizi paylaşmak istedik.

## Olgu Sunumu

Sol humerus lateral kondilde kırık tespit edilen 30 aylık 15 kg erkek hastaya ortopedi kliniğince kırık redüksiyonunun ardından lateral koçer insizyonu yoluyla diverjan K teli ile fiksasyon planlandı. Hasta son 1 hafta içinde ağır bir üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) geçiriyordu. Ameliyat öncesi bakılan tetkiklerinde hemogram tetkikinde beyaz küresi (WBC) 17000  $\mu$ l/ml idi. Ayrıca anemik (Hb 9.8 g/dl) olan hastanın diğer laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı. Pediatri uzmanı tarafından değerlendirilen hastaya üst solunum yolu enfeksiyonuna yönelik tedavi verilerek mümkünse hasta ameliyatının yaklaşık 10 gün sonrasına ertelenmesi önerildi, ancak pediatrik hastalarda humerus lateral kondil kırıkları acil kategorisinde değerlendirildiğinden ortopedi uzmanı erken müdahale gerektiğini belirttiği için hastanın acil şartlar altında ameliyata alınmasına karar verildi.

Acil şartlarda ameliyata alınması planlanan hastanın üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının devam etmesi nedeniyle hastaya genel anestezi olmadan İKB altında ameliyata almaya karar verdik. Hastanın ebeveyninden anestezi ile ilgili ve hasta verilerinin bilimsel amaçla kullanılabilirliğine dair aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra hasta operasyon öncesi üniteye alındı. Entübasyon olasılığına karşılık zor ventilasyon-havayolu olabileceği düşünülerek blok işlemi anında çeşitli boylarda airwayler, maskeler, entübasyon tüpleri, acil trakeostomi seti, video laringoskop ve sugammadex hazır bulunduruldu. Hasta monitörize (EKG, nabız oksimetresi, (SpO2) ve noninvasif kan basıncı (TA) monitorizasyonu) edildi. Preoperatif TA 90/60 mmHg, nabız 92 dk<sup>-1</sup>, SpO2'si %99 idi. Sağ ön koldan damar yolu açıldıktan sonra hastaya 10 ml/kg

saat'ten mayi başlandı sonrasında hastaya 10 mg ketamin ve 0.5 mg midazolam uygulanarak sedasyon sağlandı. Sedasyon altında hasta, boynu hafifçe sağa döndürülmüş olarak sırtüstü pozisyona getirildi. Blok uygulanacak bölgenin sterilizasyonu %10'luk povidin iyot ile gerçekleştirildi. Hastaya İKB uygulamak için. Esaote My Lab 30 Gold ABD menşei US'dan faydalandık, ayrıca blok işlemi için çok frekanslı lineer prob (10-18 MHz) ve 22 G, 50 mm, yalıtımlı faset tipi iğne (BBraun Stimuplex, Melsungen, Almanya) kullanıldı. Sterilizasyon koşulları sağlandıktan sonra işlem bölgesine de steril jel sürülerek US ile in-plane optimal görüntü sağlamak için korakoid prosesin hemen iç yanına yerleştirilen lineer proba parasagittal planda, aksiller arterin (AA) kesitsel görüntüsünü bulmak üzere yön verildi. Blok iğnesi ile cilde girilmeden önce enjeksiyon giriş bölgesine denk gelecek şekilde 1 mL lidokain (%2'lik) ile cilt ve ciltaltı dokunun lokal anestezisi sağlandı. Ciltten iğne ile girildikten sonra, US görüntüsü eşliğinde uzun aks yöntemi ile aksiller arter ve etrafındaki sinirsel yapılar (lateral, medial ve posterior kord) görüldükten sonra her üç kordun etrafında lokal anestezi (LA) solüsyonu hilal deseni oluşturacak şekilde blok iğnesine yön verildi. İstenilen bölgelere ulaşıldıktan sonra negatif aspirasyon testi uygulanarak (her 3 mL'lik LA enjeksiyonu sonrası tekrarlanacak şekilde) 1.5 mL'si %2 lidokain (Lidon 100 mg/5ml On Farma) ve 5.5 mL'si %0.5 bupivakain (Buvasin 5mg/ml, Vem ilaç, Türkiye) olmak üzere 6 mL %0.9 izotonik sodyum klorür ile sulandırılmış toplam 13 mL'lik LA solüsyonu hazırlanarak ilgili bölgelere enjekte edildi (Şekil 1).

Şekil 1. İnfraklavikular Blok Ultrason Görüntüsü



AA: Aksiller Arter, LC: Lateral kord, MC: Medial kord, PC: Posterior kord

İntranöral enjeksiyon veya intraarteryel enjeksiyon gibi istenmeyen bir durumla karşılaşmamak için LA dağılımı US ekranında görülecek şekilde enjeksiyon işlemi gerçekleştirildi. Görüntü kayb olduğunda veya enjeksiyon işlemi esnasında bir dirençle karşılaşıldığında küçük manevralarla iğne yeniden yönlendirilerek optimal düzeyde işlem gerçekleştirildi. Blok işleminden 11 dakika sonra kontrol amaçlı ağrılı uyarana cevap olarak bir geri çekme yanıtının ve hemodinamik değişikliğin olmamasıyla blok başarılı

olarak değerlendirildi. Daha sonra hasta operasyon odasına transfer edilerek operasyona başlandı (Şekil 2).

**Şekil 2.** Operasyon sırasında çekilen görüntüler



Sorunsuz bir şekilde ameliyatı gerçekleştirilen hastanın ameliyatı yaklaşık 35 dakika sürdü. Ameliyat esnasında ek sedatif veya analjezik herhangi bir ajan uygulanmadı. Operasyondan sonra postoperatif bakım ünitesinde 15 dakika izleme alınan hastanın vital bulguları stabil seyredince hasta ortopedi kliniğine nakledildi. Operasyon sonrası bir gün boyunca postoperatif ağrı şikayeti olmayan hasta ikinci günde herhangi bir nörolojik sekel bulgusu olmadığı tespit edilerek taburcu edildi. Taburcu edildikten bir hafta sonra, takip amaçlı ortopedi polikliniğine başvuran hastada herhangi bir patolojik durum veya nörolojik defisit olmadığı tarafımıza bildirildi.

### Tartışma

Nörolojik hasar riski nedeniyle pediatrik hastalarda rejyonel anestezi uygulanacaksa genellikle derin sedasyon veya genel anestezi altında uygulanır (4). Tıp alanındaki gelişmelerle beraber periferik sinir blokları US rehberliğinde yapılmaya başlanınca hem hedef sinirlerin hem de diğer dokuların (arter, ven, periton, plevra) yerleri daha düzgün bir şekilde tespit edilip, ortaya çıkabilecek komplikasyon riskleri oldukça azalmıştır. Bu nedenle pediatrik rejyonel anestezide US kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Mevcut kanıtlar, çocuklarda US eşliğinde yapılan periferik sinir bloklarının blok kalitesini, başlangıç süresini ve başarı oranını iyileştirdiğini ve blokları gerçekleştirmek için ihtiyaç duyulan lokal anestezi (LA) hacmini azaltmaya yardımcı olduğunu göstermektedir (5-7). Ayrıca bu durum anestezi uzmanlarının pediatrik hasta popülasyonunda yüksek başarıyla daha fazla sinir bloğu gerçekleştirmesine yol açmıştır. Yine de bu konudaki en büyük sıkıntı gerekli ekipman eksikliği ve kalifiye anestezi uzmanlarına duyulan ihtiyaçtır (2).

Çocuklarda uygulanan periferik sinir bloğu avantajları arasında erişkin hastalara uygulanan blok yöntemlerine benzer şekilde genel anesteziden kaçınma gerekliliğinde etkili, bölgeye özgü analjezi, kullanılan opioid ihtiyacı ve opioidle ilişkili yan etki sayısında azalma yer alır. Bu tür avantajlar, iyileşme süresini kısalttığı gibi iyileşme sürecinde

hasta konforünü de artırmaktadır. Çocuklarda ilk kez nörostimülatör kullanımı ve US rehberliğinde infraklaviküler blok uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, US kullanımı ile etki başlangıcının daha kısa, motor ve duysal blok süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (5). Bunun yanında küçük çocuklarda erişkinlere nazaran pnömotoraks riski daha fazladır çünkü bu yaş grubunda akciğerin apeksi daha rostral bir pozisyonda bulunur (8). Dolayısıyla blok işlemi US eşliğinde dahi yapılsa bu komplikasyondan tam olarak kaçınılması zor ve dikkat gerektirir.

Hastamızda humerus lateral kondil kırığıyla beraber son bir hafta içinde görülen ağır üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının devam etmesi sebebiyle genel anestezinin daha fazla risk teşkil edeceği kanısına varıldı. Bu nedenle dolayı anestezi yöntemi olarak rejyonel anestezi tercih edildi.

Humerus lateral kondil kırığı fiksasyon cerrahisi birçok üst ekstremité cerrahisi gibi rahatlıkla US eşliğinde İKB anestezisi altında gerçekleştirilebilir. İSB'a nazaren frenik sinir tutulumu yapmadığı için ve yine SKB'a kıyasla pnömotoraks riski daha az olduğu için anestezi yöntemi olarak İKB'u tercih edildi. Blok işleminden kaynaklı herhangi bir komplikasyon tespit edilmedi.

Blok işlemi US eşliğinde gerçekleştirildiğinden dolayı daha az LA dozuyla işlemi gerçekleştirdiğimizi düşünüyoruz. Ayrıca operasyonun blok işlemi altında gerçekleştirilmiş olmasından kaynaklı opioid analjeziye ihtiyaç duyulmamıştır. US'nun uygulama kolaylığı sağlamasından kaynaklı işlem hızlı bir şekilde (4 dk) gerçekleştirilmiş, blok etkisi hızlı (11 dk) başlamıştır. Ayrıca motor (yaklaşık 420 dk) ve duysal (yaklaşık 600 dk) blok süresinin uzun olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, genel anesteziden kaynaklanabilecek yan etki riskinin yüksek olduğu iki yaşındaki bir hastada komplikasyonsuz, başarılı ve güvenli bir şekilde US eşliğinde infraklavikular BPB'u gerçekleştirildi. Gerçekleştirdiğimiz blok yöntemi aynı zamanda uzun süreli postoperatif analjezi de sağladı. Bu uygulamanın etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için bu hasta grubunda daha fazla US ile sinir bloğu çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Hasta onamı:** Olgu sunumu için hastanın birinci derece yakınından yazılı onam alındı.

### Yazar Katkıları:

**Konsept:** A.Ş.

**Literatür Tarama:** A.Ş.

**Tasarım:** A.Ş.

**Veri toplama:** A.Ş.

**Analiz ve yorum:** A.Ş.

**Makale yazımı:** A.Ş.

**Eleştirel incelenmesi:** A.Ş.

**Çıkar Çatışması:** Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

**Kaynaklar**

1. Tsui B, Suresh S. Ultrasound imaging for regional anesthesia in infants, children, and adolescents: a review of current literature and its application in the practice of extremity and trunk blocks. *Anesthesiology* 2010; 112: 473-92
2. Willschke H, Marhofer P, Machata AM, Lonnqvist PA. Current trends in paediatric regional anaesthesia. *Anaesthesia* 2010; 65 (Suppl 1): 97-104.
3. De Tran QH, Clemente A, Doan J, Finlayson RJ. Brachial plexus blocks: a review of approaches and techniques. *Can J Anaesthesia* 2007; 54(8):662-74.
4. Lee JH, Kim YR, Yu, HK, Cho SH, Kim SH, and Chae WS. Ultrasound-guided interscalene brachial plexus block in a pediatric patient with acute hepatitis. *Korean J Anesthesiol* 2012 June 62(6): 568-570
5. Marhofer P, Sitzwohl C, Greher M, Kapral S. Ultrasound guidance for infraclavicular brachial plexus anaesthesia in children. *Anaesthesia* 2004;59:642–6. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03669.x.
6. Oberndorfer U, Marhofer P, Bösenberg A, Willschke H, Felfernig M, Weintraud M. et al. Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nerve blocks in children. *Br J Anaesth* 2007; 98 (6):797-801. doi: 10.1093/bja/aem092.
7. Willschke H, Marhofer P, Bösenberg A, S Johnston, S Kettner, U Eichenberger et al. Ultrasonographic-guided ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in pediatric anesthesia: what is the optimal volume? *Br J Anaesth* 2005; 95 (2):226–230. doi: 10.1093/bja/aei157.
8. Dadure C, Pirat P, Raux O, Troncin R, Rochette A, Ricard C, et al. Perioperative continuous peripheral nerve blocks with disposable infusion pumps in children: a prospective descriptive study. *Anesth Analg* 2003; 97: 687-90.