



maltepe üniversitesi
istanbul
TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ



maltepe *tip dergisi*
maltepe **medical journal**



Acil serviste mekanik ventilatöre bağlanan hastaların değerlendirilmesi

Evaluation of mechanical ventilated patients in emergency department

Necmi Baykan¹, Oğuzhan Bol², Şule Yakar², Hatice Karabulut³, Nurullah Günay⁴

¹Nevşehir Devlet Hastanesi, Acil Servis, Nevşehir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Kayseri, Türkiye

³Kastamonu Devlet Hastanesi, Acil Servis, Kastamonu, Türkiye

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

İletişim: Necmi Baykan

Nevşehir Devlet Hastanesi, Acil Servis, Nevşehir, Türkiye

e-mail: drnecmibaykan@gmail.com

ORCID ID:

NB 0000-0002-6845-9550

OB 0000-0002-7323-0355

SY 0000-0002-0885-8445

HK 0000-0001-7461-6957

NG 0000-0003-1604-9565

Gönderim Tarihi: 21 Ekim 2021, **Kabul Tarihi:** 10 Aralık 2021

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; acil serviste mekanik ventilatörde takip edilen hastaların demografik verilerini ve acil servisteki klinik seyirlerini incelemektir.

Materyal ve Metodlar: İleriye dönük özellikteki bu çalışma üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin acil servisinde 1 Haziran 2015 ve 30 Kasım 2015 tarihleri arasında yapılmıştır. Mekanik ventilatöre bağlandıktan sonra hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri, ne kadar süre ventilatörde takip edildiği ve takiplerin ne şekilde sonlandığı not edilmiştir. Hastaların verileri daha önce hazırlanan formlar doldurularak kaydedilip istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen ve ventilatörde takip edilen 212 hastanın; 42' si (% 19,8) acil serviste eksitus oldu, 4' ü (% 1,9) acil serviste ekstübe edildi, 166' sı (% 78,3) entübe vaziyette yoğun bakım ünitelerine yatırıldı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların yaklaşık % 10' u 8 saatten fazla acil serviste kaldı. En fazla entübasyon sebebi olan sisteme bakıldığında 103 hasta (% 48,6) ile respiratuvar sistem olduğu saptandı. Acil serviste eksitus olan hastaların apache II skoru diğer hasta gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05).

Sonuç: Hastanelerdeki yoğun bakım ünitelerinde yatak kapasitesindeki yetersizlik; acil serviste ventilatörde hasta takip edilmesinin en önemli etkenlerindedir. Acil tıp hekimleri de yoğun bakım hekimleri gibi uzun süreli kritik bakım hastası takip etmektedirler. Bu nedenle acil tıp hekimleri bu konuyla ilgili yeterli tecrübe sahip olmalıdırlar.

Anahtar kelimeler: Acil servis, kritik bakım, mekanik ventilasyon

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to investigate the demographic data and clinical course of the patients who were followed up in mechanical ventilator in emergency department.

Material and Methods: This study was conducted prospectively between June 1, 2015 and November 30, 2015 in the emergency department of a tertiary care university hospital. Patients were included in the study after mechanical ventilation procedure. Data of the study included clinical characteristics of the patients, how long they were followed on the ventilator and how the follow-up ended.

Results: Of the 212 patients included in the study and followed in the ventilator; 42 (19.8%) died in the emergency department, 4 (1.9%) were extubated in the emergency department, and 166 (78.3%) were admitted to the intensive care units as intubated. Approximately 10% of the patients included in the study stayed in the emergency department for more than 8 hours. Respiratory system was the most common cause of intubation in 103 patients (48.6%). Apache II scores of the patients who died in the emergency department were significantly higher than those of other patient groups (p <0.05).

Conclusion: Inadequate bed capacity in intensive care units in hospitals is one of the most important factors in patient follow-up in ventilator in emergency department. Emergency medicine physicians follow up long-term critical care patients like the intensive care physicians. Therefore, emergency physicians should have sufficient experience on this subject.

Keywords: Critical care, emergency department, mechanical ventilation

GİRİŞ

Kritik hastalarda mekanik ventilasyon uygulaması sıklıkla acil hekimleri tarafından yapılmasına rağmen, bu uygulamanın geleneksel olarak acil tıp uygulama ve uzmanlık eğitimi müfredatında yeri net değildir. Bununla birlikte, hastane yoğun bakım ünitelerinin (YBÜ) yoğunluğundan dolayı, acil hekimleri mekanik ventilatörde takipli hastaların uzun süreli yönetiminde birinci derecede sorumlu olabilmektedirler (1-3).

Acil serviste (AS) kritik bakım uygulamaları rutin olarak yapılmaktadır fakat acil tıp alanında mekanik ventilasyondaki hastalarla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (4). Son zamanlarda yapılan çok merkezli gözlemsel çalışmalarda AS' deki mekanik ventilasyon süresinin suboptimal olduğu görülmüştür (5). YBÜ'de hasta kalış sürelerinin uzaması ve yatak kapasitesinin yetersiz olması gibi sebepler acil servislere kritik hastaların daha uzun süre kalmasına sebep olmaktadır. Ayrıca acil hekimlerince yapılan mekanik ventilasyon işlemlerinin ve bu hastaların AS'de kalış sürelerinin daha da artacağı beklenmektedir (4).

Bu çalışmada, üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin acil servisinde mekanik ventilasyon uygulanan hastaların demografik özellikleri ile APACHE 2 skorlarına göre kıyaslanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOTLAR

Çalışma prospektif olarak Haziran 2014 – Kasım 2014 tarihleri arasındaki altı aylık sürede acil serviste mekanik ventilatörde takip edilen hastaların değerlendirilmeye alınması ile yapılmıştır. Çalışma verileri mekanik ventilatöre bağlı hastaların bilgilerinin bir form dâhilinde kaydedilmesiyle oluşturulmuştur. Araştırmada yaş sınırlaması olmadığı gibi, cinsiyet farkı da gözlemlenmemiştir. İleriye dönük olarak hasta yakınlarına bilgilendirilmiş olur formu okutulup onayı alındıktan sonra ilgili vaka çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar için oluşturulan standart bir form araştırma için görevlendirilen kıdemli acil tıp asistanı tarafından doldurularak hastanın tıbbi bakımından bağımsız bir şekilde tüm bilgiler kayıt altına alınmıştır. Bu formda hastaların demografik verileri, yaşı, cinsiyeti, özgeçmişinde var olan hastalıkları, entübasyonun yapıldığı zamanı, inotrop ajan kullanımı, hastanın tanısı ve acil serviste sonlanışına dair bilgiler mevcuttur. Hastanın AS'de Apache-II skoru da ayrıca bu çalışmada değerlendirmeye alınmıştır.

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinden etik kurul izni tarih: 18.07.2014 ve karar no: 2014/438 ile alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Veriler IBM SPSS Statistics 22 istatistik paket programlarında değerlendirilmiştir. Verilerin normal

dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin özet istatistikleri normal dağılmayan sayısal değişkenlerin özet istatistikleri medyan, 25. ve 75. persentil (Medyan (Q1-Q3)) olarak verilmiştir. İki gruptan fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis Analizi kullanılmıştır. Anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma periyodu boyunca 212 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan 139'u (%65,6) erkek, 73'ü (%34,4) kadındı. Hastaların 17'si (%8) 18 yaş altı, 81'i (%38,2) 18-64 yaş arası, 114'ü (%53,8) 65 yaş ve üzeri bulundu. Hastaların özgeçmişlerinde en sık %32,1 oranında hipertansiyon, %26,4 koroner arter hastalığı ve %21,2 malignite öyküsü saptandı.

Tablo 1. Acil serviste gerçekleşen entübasyon uygulamasının sebepleri

Sistem	Sayı	Yüzde (%)
Respiratuvar	103	48,6
Travma	41	19,3
Elektif	34	16
Nörolojik	21	9,9
Kardiyak	8	3,8
Zehirlenme	5	2,4
Tanımlar		
Pnömoni	72	34
SAK	21	9,9
ABY	16	7,5
Akciğer kontüzyonu	9	4,2
Akciğer ödemi	8	3,8
AKS	8	3,8
Parankimal kanama	8	3,8
KOAH alevlenme	7	3,3
Konvülsiyon	7	3,3
SVH	7	3,3
İntoksikasyon	6	2,8
GIS kanama	6	2,8
PTE	5	2,4
Diğer	32	15,1

Hastaların %88,7'si çalışmanın yapıldığı merkezde entübe edilmişken, geri kalan hastalar diğer merkezlerden entübe olarak devir alındı. Çalışmanın yapıldığı merkezde entübasyon işlemi ilk bir saatte gerçekleşenlerin oranı %59 idi. Tüm hastaların %11,3'ünde entübasyon öncesi non invaziv mekanik ventilasyon kullanıldığı tespit edildi. Yine tüm hastalar içerisinde inotropik ajan kullanım oranı %37,3 idi. Acil servis içerisinde mekanik ventilatörde takip edilme süreleri değerlendirildiğinde hastaların %9,9'unun 8 saatten daha fazla takip süresine sahip olduğu görüldü.

Hastaların entübe edilme sebeplerine göre en sık %48,6 oranla respiratuvar sistem tespit edildi (Tablo 1). Hastaların tanılarına göre değerlendirilmesinde en sık sırayla %34 ve %9,9 oranlarla pnömoni ve subaraknoid kanama tespit edildi (Tablo 1 devamı). Hastaların %78,3' ünün entübe vaziyette yoğun bakım ünitelerine yatırıldığı, %19,8' inin eksitus olduğu, %1,9' unun da ekstübe edilip yoğun bakım ünitelerine yatırıldığı tespit edildi. APACHE 2 skoru anlamlı olarak eksitus gelişen grupta daha yüksek bulundu (Tablo 2)

Tablo 2. APACHE 2 skoru ve AS sonlanış arasındaki ilişki

	Ekstüsus medyan (min-maks.)	Ekstübe YBÜ yatış medyan (min-maks.)	Entübe YBÜ yatış medyan (min-maks.)	P
APACHE 2	31 (23-31,25)	24 (12-30)	24,5 (20-32)	0,004

TARTIŞMA

Allison ve ark.nın 2015 yılında yaptığı 182 hastayı içeren bir çalışmada; ortalama yaş değeri 55 bulunmuş, çalışmaya alınan hastalarda erkek cinsiyet oranı % 47'nin üzerinde saptanmıştır (6). Bizim çalışmamızda literatüre göre yaş ortalaması ve erkek oranı biraz yüksek çıkmıştır. Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı hastane 3. basamak ve bölgeye hitap eden bir hastane olduğundan yaşlı hasta başvurusunun daha sık olması ve yaşlı popülasyondaki hastaların polikliniklere kıyasla acil servislere ulaşım imkânları daha kolay olmasından dolayı olduğu düşünülmektedir.

Entübasyon işlemi çalışmanın yapıldığı merkezde ilk bir saatte gerçekleşenlerin oranı %59 idi. Bu durum hastaların sahada düşük oranla entübasyonun yapıldığını desteklediği düşünülmektedir. Bulduğumuz bölgede saha acil sağlık hizmetlerinin biraz daha agresif müdahale yapabilecekleri düşünülmüştür. Sahadan veya dış kurumlardan sevkli gelen özellikle travma hastalarının entübasyonunun gecikmesi veya yapılmaması sonucu hastaların mortalite ve morbidite oranlarının artabilmektedir. Hastalara minimal invaziv yaklaşılmaya çalışıldığından yüzde 41' lik hasta grubuna noninvaziv yollarla oksijenlendirilmeye çalışılmış olup yeteri oksijenizasyon sağlanamadığından entübe edilip mekanik ventilatör tedavisi uygulanmıştır.

Çalışmanın sonucuna göre AS'te mekanik ventilasyon uygulanan hastaların %90,1'i ilk 8 saatte uygun bir YBÜ 'ye nakledilmektedir. Yüzde 10' luk kalan hasta grubu ise "YBÜ' lerde yer olmadığından" AS' te kalmaya devam etmektedir. Kısa süreli takip edilen hastaların çoğunluğunu travma hastaları oluşturmakta ve acil cerrahiye verildiğinden dolayı takibinin uzun sürmediği düşünülmektedir. Ülkemiz şartlarında üniversite hastanesi acil tıp kliniklerinde entübe hasta kalış süreleri, birçok yurtdışı literatürde bildirilen sürelerle kıyasla oldukça fazladır. Aslaner ve ark. yaptığı bir çalışmada AS'de mekanik ventilatörle takip süresinin ortanca 19 saat olduğunu bildirilmiştir, aynı çalışmada en uzun entübe hasta takibi 14 gündür (3).

Hastaların entübasyon gerektirecek sistemik hastalıklarına bakıldığında; %48,6' sının respiratuar sebeplerden ötürü entübasyon ihtiyacı olduğu bulunmuştur. Yine hastaların %19,3'ünün travmaya sekonder entübasyon ihtiyacı olduğu görülmüştür. Portier ve arkadaşları (7), 1992 yılında akut solunum yetmezliği ile gelen kronik solunum yetmezliği olan 322 hastayı içeren çalışmalarında ise hastaların %45'inin akut solunum yetmezliği nedeninin KOAH olduğunu göstermiştir.

Knaus ve arkadaşları (8) tarafından geliştirilen APACHE II, hastalığın şiddeti ve beklenen mortalite riski hakkında fikir veren skorlama sistemlerinden biridir. Birçok çalışmada APACHE II nin mortaliteyle korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (9, 10). APACHE II skoru hastalar YBÜ' lere yatırıldıktan ilk 24 saatlik takip durumuna göre hesaplanırken çalışmamızda hastaların tamamı 24 saat AS' de takip edilmediği için sadece AS' de takip edildiği süre zarfındaki değerleri ile hesaplanmıştır. Hesaplanan bu değerler istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, günümüz şartlarında artık AS' lerde mekanik ventilasyon uygulaması zorunlu hale gelmiştir. Bu konuda yaşanan sıkıntıların ortaya konması ve gerek personel gerekse de teknik altyapı açısından AS' lerin donanımlarının sağlanması zaruri gözükmemektedir. Acil serviste mekanik ventilatörde hasta takibi ile ilgili yeteri kadar çalışma olmadığı ve daha fazla olgu sayısı ile araştırmaların artması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: NB, NG, Veri Toplama: NB, ŞY, HK, Veri Analizi /Yorumlama: NB, OB, ŞY, Yazı Taslağı: NB, NG İçeriğin Eleştirel İncelemesi: OB, ŞY, HK, NG Son Onay ve Sorumluluk: NB, HK, Malzeme ve teknik destek: NB, HK Süpervizyon: NG

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Orebaugh SL. Initiation of mechanical ventilation in the emergency department. The American journal of emergency medicine. 1996;14(1):59-69.
- Wilcox SR, Seigel TA, Strout TD, Schneider JI, Mitchell PM, Marcolini EG, et al. Emergency medicine residents' knowledge of mechanical ventilation. The Journal of emergency medicine. 2015;48(4):481-91.
- Aslaner MA, Akkas M, Eroglu S, Aksu NM, Ozmen MM. Admissions of critically ill patients to the ED intensive care unit. The American journal of emergency medicine. 2015;33(4):501-5.
- Fuller BM, Mohr NM, Dettmer M, Kennedy S, Cullison K, Bavolek R, et al. Mechanical ventilation and acute lung injury in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: an observational study. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2013;20(7):659-69.
- Mosier JM, Hypes C, Joshi R, Whitmore S, Parthasarathy S, Cairns CB. Ventilator Strategies and Rescue Therapies for Management of Acute Respiratory Failure in the Emergency Department. Annals of emergency medicine. 2015;66(5):529-41.
- Allison MG, Scott MC, Hu KM, Witting MD, Winters ME. High initial tidal volumes in emergency department

patients at risk for acute respiratory distress syndrome. *Journal of critical care*. 2015;30(2):341-3.

7. Portier F, Defouilloy C, Muir JF. Determinants of immediate survival among chronic respiratory insufficiency patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory failure. A prospective multicenter study. The French Task Group for Acute Respiratory Failure in Chronic Respiratory insufficiency. *Chest*. 1992;101(1):204-10.

8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.

9. Özbilgin Ş, Demirağ K, Sargın A, Uyar M, Moral A. Yoğun Bakımda Kullanılan Skorlama Sistemlerinin Mortalite Tahminindeki Rollerini Açısından Karşılaştırılması. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2011;9:8-13.

10. Kalaycıoğlu N, Kaplan M, Ünsel M. Yoğun bakımda prognostik faktörler ve skorlama sistemleri. *Turkish Journal of Intensive Care Medicine Yoğun Bakım Dergisi*. 2006;6(4):147-59.

Akut kafa travmalı hastaların geriye dönük analizi

Retrospective analysis of patients with acute head injury

Yavuz Otal¹, Ahmet Baydın²

¹Ankara Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²19 Mayıs Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

İletişim: Yavuz Otal

Ankara Şehir Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

e-mail: dryotal@gmail.com

ORCID ID:

YO 0000-0001-8529-4957

AB 0000-0003-4987-0878

Gönderim Tarihi: 07 Ekim 2021, Kabul Tarihi: 25 Ekim 2021

ÖZET

Amaç: Kafa travmaları acil servise sıklıkla başvuru nedenlerinden birisidir. Bu çalışmada amacımız akut kafa travması ile acil servise başvuran hastalarda erken tanı ve tedavinin önemini araştırmaktır.

Materyal ve Metodlar: Geriye dönük olarak dosya kayıtlarından acil servise izole akut kafa travması ile başvuran hastaları kapsamaktadır. Tüm akut kafa travmalı olgular Glasgow Koma Skalası Skoru'na(GCS) göre hafif (GCS 14–15), orta (GCS 9–13) ve ağır (GCS 3–8) kafa travması olarak 3 gruba ayrıldı. Olguların vital bulguları, yaşı, cinsiyeti, travmanın oluş şekli, beyin tomografi bulguları, yatırıldığı servis, tedavi şekli, hastanede kalma süresi ve son durumları hasta kayıt formlarına kaydedildi. Hastalardan elde edilen veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Science) bilgisayar programına yüklendi. Veriler her üç grup için karşılaştırıldı.

Bulgular: Acil servise başvuran 1846 travma hastası incelenmiş ve bunların 269'unu (%15) izole akut kafa travmalı hastalar oluşturduğu görülmüştür. Kafa travmalı olguların 199'u (%74) erkek, 70'i (%26) kadın olup erkek/kadın oranı 2.8 olup olguların yaş ortalaması 29'dur. Akut kafa travmaları 1–10 yaş arasındaki çocuklarda daha sık idi. Akut kafa travmasına en sık trafik kazalarının neden olduğu saptandı. Olgularımızın çoğunu (%48,3) minor kafa travması oluşturmaktaydı.

Sonuç: Kafa travmaları erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha fazla görülmekte olup çoğunluğunu minör kafa travmaları oluşturmaktadır. GCS 15' in altında olan tüm olgulara Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekilmelidir. Tüm acil başvurular arasında, akut kafa travmasının önemini bildiren çalışmamız bundan sonraki çalışmalar için referans olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut kafa travması, bilgisayarlı beyin tomografisi, acil servis

SUMMARY

Aim: Head trauma is one of the reasons for frequent admission to the emergency department. In this study, our aim is to investigate the importance of early diagnosis and treatment in patients admitted to the emergency department with acute head injury.

Material and Methods: Material and Methods: It covers patients who applied to the emergency department with isolated acute head trauma retrospectively from file records. All acute head trauma cases were divided into 3 groups according to Glasgow Coma Scale Score (GCS) as mild (GCS 14–15), moderate (GCS 9–13), and severe (GCS 3–8) head trauma. Vital signs, age, gender, type of trauma, brain tomography findings, hospitalization service, treatment type, duration of hospitalization and final status of the patients were recorded in patient registration forms. The data obtained from the patients were uploaded to the SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Science) computer program. Data were compared for all three groups.

Results: 1846 trauma patients admitted to the emergency department were examined and 269 (15%) of them were found to be isolated acute head trauma patients. 199 (74%) of the head trauma cases were male, 70 (26%) were female and the male / female ratio was 2.8 and the average age of the cases was 29. Acute head injuries were more common in children aged 1–10 years. It was determined that the most common cause of acute head trauma was traffic accidents. Most of our cases (48.3%) were minor head trauma.

Conclusion: Head traumas are more common in males than females, mostly minor head traumas. Computerized brain tomography (BBT) should be performed in all cases with GCS below 15. Among all emergency admissions, our study reporting the importance of acute head trauma can be a reference for future studies.

Keywords: Acute head trauma, computed tomography, emergency service

GİRİŞ

Kafa travmasının önde gelen nedenleri arasında trafik kazaları en sık nedenken bunu sırasıyla spor yaralanmaları, iş kazaları, düşmeler, darp ve terör yaralanmaları izlemektedir (1). Kafa travmasının gerek oluş nedenleri, gerekse ortaya çıkan intrakraniyal lezyonlar ve gerekse tedavi algoritmi açısından olguların acil serviste iyi değerlendirilmesi gerekir.

Kafa travmasının seyri ve sonuçları, travmayı oluşturan kuvvetin şekline ve oluşan beyin hasarının ciddiyetine bağlıdır. Primer ve sekonder hasarlanma, kafa travmalı hastada pronozu etkileyen en önemli nedenlerdir. Sekonder serebral hasar, primer hasarın aksine tedaviyle önlenemez ya da şiddeti azaltılabilir (2). Havayolu, solunum ve dolaşım stabilizasyonu, antiödem tedavi, erken sedasyon uygulanması ve nöbet kontrolünün acil serviste yapılması beyinin iyileşmesine katkısı olan müdahalelerdir. Erken dönemde tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır.

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada acil servise akut kafa travması ile başvuran hastaların tüm travmalı olgular içindeki sıklığını belirlemek, kafa travmalarının nedenlerini saptamak, mortalite nedenlerini araştırmak ve ülkemizin bu konudaki verilerine katkıda bulunmaktır.

MATERYAL VE METOTLAR

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden 2006/264 tarih sayı numarası ile etik kurul izni alındıktan sonra acil servise akut kafa travması (saçlı deri, kafatası ve beyin yaralanması bulunan) ile başvuran 269 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamızda Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak araştırma ve yayın etiğine uyularak izole kafa travmalı hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Gebeler, multitravmalı hastalar, kardiyopulmoner resüsitasyon yapılanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Veriler kliniğimizin özel hazırlanmış kartlarından elde edildi. Hastalarla ilgili bilgiler, özel olarak hazırlanmış olan formlara dolduruldu. Çalışma formu aşağıda belirtilen değişkenleri içeriyordu:

- 1) Olguların yaşı
- 2) Olguların cinsiyeti
- 3) Kafa travmasının oluş şekli
- 4) Olguların acil servise başvurduğu andaki yakınması
- 5) Olguların Glasgow Koma Skoru
- 6) Olguların Bilgisayarlı Beyin Tomografi bulguları
- 7) Olguların yatırıldığı servis (beyin cerrahisi, yoğun bakım, acil gözlem)
- 8) Olguların hastanede kalma süresi
- 9) Olguların son durumu (şifa, ölüm)
- 10) Olguların tedavi şekli (medikal, cerrahi, gözlem)

Tüm olgular nörolojik muayenelerindeki Glasgow Koma Skoru'na (GKS) göre 3 gruba ayrıldı. GKS: 14–15 olan

olgular hafif (Grup I), GCS: 9–13 olan olgular orta (Grup II) ve GKS: 3–8 olan olgular ise ağır kafa travması (Grup III) olarak ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Hastaların verileri önceden hazırlanan formlara kayıt edildi. SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Science) bilgisayar programına yüklendi. Cinsiyet bakımından, yaş grubu bakımından, kafa travmasının oluş nedeni bakımından ve son durumu bakımından gruplar karşılaştırıldı. Çapraz tablo karşılaştırmasında Chi-Square testi uygulandı. 2x2 tablolarında gözlem sayıları küçük olduğunda, Fisher-Exact testi ile değerlendirme yapıldı. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Akut kafa travmalı olguların 199'u (%74) erkek, 70'i (%26) kadın idi. Cinsiyet bakımından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$). Tüm acil servis başvuruları arasında akut kafa travmasının sıklığı %0, 54 idi. Akut kafa travması ile acil servise başvuran hastaların yaşları 1–92 yaş arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 29 idi. Yaş gruplarına göre akut kafa travmalarının dağılımına bakıldığında en fazla kafa travmalarının 1–10 yaş grubundaki çocuklarda (n:75, %27) görülmekteydi. Ancak bu yaş grubundaki çocuklarla diğer yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Çalışmamızda acil servise başvuran olguların 130'unda GCS skoru 14–15, 73'ünde GCS skoru 9–13 ve 66'sında GCS skoru 3–8 idi.

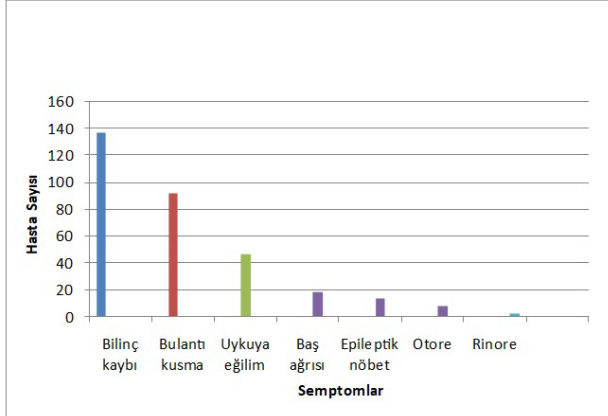
Tablo 1. Akut kafa travmalı hastaların cinsiyet, oluş nedeni, yaş grubu ve son durumlarına göre karşılaştırılması.

	Grup I (Hafif) n=130 (%48)	Grup II (Orta) n=73 (%27)	Grup III (Ağır) n=66 (%24)	P *
Cinsiyet				
Erkek	91	56	52	
Kadın	39	17	14	< 0.05
Oluş Nedeni				< 0.05
Trafik kazası	56	48	44	
Yüksekten düşme	61	20	15	
Ateşli silah yaralanması	2	-	5	
Darp	7	3	1	
Çarpma	7	-	-	
Yaş Grubu				
1–10 yaş	46	19	10	
11–20 yaş	19	17	11	
21–30 yaş	18	4	14	> 0.05
31–40 yaş	10	7	7	
41–50 yaş	11	8	7	
51–60 yaş	11	3	6	
61 yaş üzeri	15	15	11	
Son Durum				
Yaşayan	119	45	7	< 0.05
Ölen	8	18	52	
Sakat kalan	3	10	7	

*: $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

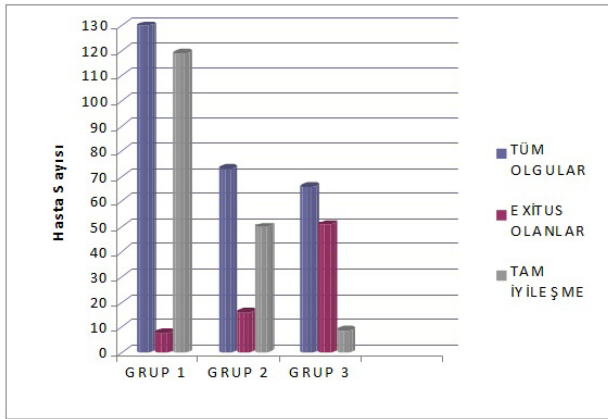
Akut kafa travmasına en sık trafik kazalarının (%55, 1), ikinci sıklıkta ise yüksekten düşmelerin (%34, 9) sebep olmaktadır. Diğer akut kafa travması nedenleri tablo1'de verilmiştir.

Akut kafa travmalı hastaların acil servise en sık başvuru sebebi bilinç kaybı (n:137, %50, 9) olup diğer yakınmalar ise sırasıyla bulantı-kusma, uykuya meyil, baş ağrısı, epileptik nöbet geçirme, otore ve rinore idi (Şekil 1).



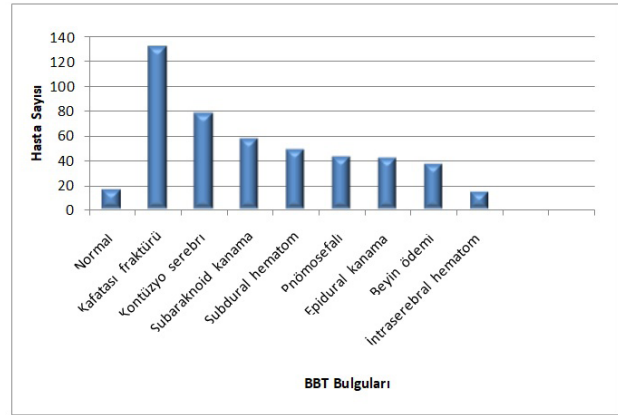
Şekil 1.

Akut kafa travmalı hastalarımızın 130'nun (%48, 3) minor kafa travmasına, 73'nün (%27, 1) orta düzeyde kafa travmasına ve 66'sının (%24, 5) ise ağır kafa travmasına maruz kaldığını tespit ettik (Şekil 2). Ağır kafa travmasına maruz kalan olgulardan 51'nin, orta düzeyde kafa travmasına maruz kalan olgulardan 16'sının, hafif kafa travmasına maruz kalanlardan ise 8'inin öldüğünü saptadık. Gruplar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$).



Şekil 2.

269 hastanın Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) bulguları incelendiğinde; 132 olguda (%49) kafatasında lineer fraktür, 78 olguda (%28, 9) kontüzyo serebri, 57 olguda (%21, 1) Subaraknoid kanama, 48 olguda (%17, 8) Subdural hematom, 42 olguda (%15, 6) pnömosefali, 41 olguda (%15, 2) Epidural hematom, 37 olguda (%13, 7) beyin ödemi, 14 olguda (%5, 2) intraserebral hematom saptanırken 16 olgunun (%5, 9) BBT bulguları normaldi. Yüz kırk dört olguda (%53, 5) ise birden fazla BBT bulgusu vardı (Şekil 3). Acil servise akut kafa travması ile getirilen fakat hiçbir yakınması bulunmayan hastalardan dördünde kafatasında lineer kırık, birinde subdural hematom, birinde kontüzyo serebri, birinde Subaraknoid kanama bulunduğunu tespit edildi.



Şekil 3.

Akut kafa travmalı hastaların yatırıldığı servisleri incelediğimizde 200 olgunun (%74, 3) beyin cerrahisi servisine, 38'nin (%14, 1) acil gözleme, 23'nün (%8, 6) yoğun bakıma yatırıldığını, 8 olgunun (%2, 97) ise başka bir merkeze gönderildiğini saptadık. Olgular hastanede 1-46 gün arasında değişen sürelerde kalıp tedavi görmüşlerdir. 169 (%62) olgunun tam iyileşme ile taburcu olmuş, 78 (%28) exitus görülmüştür (Şekil 8). Olguların son durumlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. GCS düştükçe mortalite artmaktadır.

Akut kafa travmalı olguların 84'üne (%31) acil cerrahi müdahale yapılırken, 185'ine (%67) medikal tedavi verilmiş, 38 olgu ise (%14) sadece gözlem altında tutulmuştur.

TARTIŞMA

Kafa travması morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir halk sağlığı sorunudur. Kafa travmasındaki yüksek morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni travma sonucu oluşan beyin yaralanmalarıdır. Collins ve ark. (3) yaptıkları çalışmada kafa travmalarının tüm acil servis başvurularının %14'ünü oluşturduğunu ve beyin cerrahisi kliniğine yatırılan hastalar arasında ilk sırada yer aldığını bildirmişlerdir. Chan ve ark. (4) yaptıkları çalışmada akut kafa travmalarının tüm acil başvurularının %19'unu oluşturduğunu ve bu hastaların %7, 3'ünün hayatını kaybettiğini bildirmişlerdir. Bhole ve ark.nın Hindistanda yaptıkları başka bir çalışmada 3 yıllık bir sürede 200 kraniyoserebral yaralanmalı hastanın hastaneye başvurduğunu bildirmişlerdir(5).

Frankowski ve ark. (6) kafa travmasının erkeklerde kadınlara oranla 4 kat daha fazla görüldüğünü bildirmişler ve bunun nedeni olarak, erkeklerin sosyal yönden daha aktif olmalarından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bhole ve ark. (5) kafa travmalı hastaların %86'sının erkeklerin oluşturduğunu ve en sık nedenin motorlu taşıt kazaları olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda erkekler kadınlara göre 3 kat daha fazla kafa travmasına maruz kalmıştı. Erkeklerin kadınlara göre kafa travmasına daha fazla maruz kalmasının nedeni olarak; toplumumuzda erkek cinsiyetinin kadın cinsiyete göre daha aktif bir yaşama sahip olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan farklı çalışmalarda kafa travmalarının büyük bir kısmını minör kafa travmalarının oluşturduğu rapor edilmiştir (7, 8). Biz de çalışmamızda acil servise başvuran kafa travmalı olguların büyük çoğunluğunu (%48, 3) minör kafa travmalı hastaların oluşturduğunu saptadık. Sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğunu gördük.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda akut kafa travmalarının en sık nedeninin motorlu taşıt kazaları olduğu bildirilmiştir (9, 10, 11). Bizde çalışmamızda akut kafa travmalarının en sık motorlu taşıt kazası ile olduğunu saptadık. Whitman ve ark. (12) yaptıkları çalışmada okul öncesi çocuklarda kafa travmasının %75 oranında yüksekte düşme sonucu görüldüğünü belirtmişlerdir. Dietrich ve ark. (13) ise çalışmalarında çocuklarda kafa travmasının %32 oranında yüksekte düşme, %25 oranında trafik kazası sonucu görüldüğünü bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda kafa travmasının en fazla 10 yaş altı çocuklarda görüldüğünü ve bunun yüksekte düşmelere bağlı olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlarla hem trafik konusunda hem de çocuk bakımı konularında toplumun bilinçlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

Akut kafa travmalı olgularımızın en fazla (%50) bilinç kaybı yakınması ile acil servisimize başvurduğunu saptadık. Gomez ve ark. (14) kafa travmalı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların en sık (%27, 9) bilinç kaybı ve posttravmatik amnezi yakınmasıyla hastaneye başvurduğunu ve bu iki kritere sahip olanlarda daha yüksek oranda kafatası kırığının bulunduğunu bildirmişlerdir. Biz bilinç kaybı yakınmasıyla acil servisimize başvuran olgularımızdan %43'ünde kafatası kırığı bulunduğunu saptadık.

Kafa travmalı olguların değerlendirilmesinde, tedavinin düzenlenmesinde ve prognozu belirlemede en yaygın kullanılan skorlama sistemi GCS'dur. Feuerman ve ark. (15) çalışmalarında GCS 14-13 olan 137 hastanın 6'sına ve GCS 15 olan 256 hastanın ise 2'sine cerrahi müdahale uygulandığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda GCS'ü 14-15 olan 88 hastanın 24'üne (%27), GCS'ü 9-13 olan 51 hastanın 13'üne (%25) cerrahi müdahale yapıldığını saptadık. Cerrahi müdahale yapılan hafif kafa travmalı olgulardan sadece bir tanesi hayatını kaybederken diğerlerinin tam olarak iyileştiğini tespit ettik. Bu sonuçla hafif kafa travmalı olgularda erken cerrahi müdahale ile intrakranial lezyonu olanlarda mortalite oranının düştüğünü söyleyebiliriz. Ağır kafa travmalı olgularda ise daha çok medikal tedavi uygulandığını, 21 hastaya cerrahi müdahale yapıldığını görmekteyiz. 21 hastadan 3'ü cerrahi tedavi ile iyileşirken, 18'nin exitus olmuştur. Kafa travmasının şiddeti arttıkça mortalite oranını artmaktadır.

BBT kafa travmalı hastalarda beyin hasarının tanısını koymak için beyin cerrahları ve acil hekimleri tarafından sıkça kullanılan noninvaziv bir tanı aracıdır. Ülkemizde kafa travmalı hastalarda beyin zedelenmesini değerlendirmek

amacıyla ilk kez 1975 yılında BBT'si çekilmeye başlanmıştır (16). Patolojik bulguları çoğunlukla tespit edebilmesine karşın radyasyona maruz kalındığından dolayı BBT çekilip çekilmemesi minör kafa travmalı hastalarda otörler arasında kesin bir görüş birliği yoktur. Bazı otörler bu grup hastalarda sadece klinik takibin yeterli olacağını savunurken, diğerleri GKS'nun intrakraniyal lezyonları ekarte etmede tek başına güvenilir olmadığını, cerrahi girişim gerektirebilecek patolojik bulguların olabileceğini ve bu hastalarda BBT çekmenin tümünü hastaneye yatırıp gözlem altında almaktan %10 daha ucuz olduğunu savunmaktadırlar (17, 18, 19). Son yıllarda akut kafa travmalı hastalara BBT çekilmesinde New Orleans kriterleri ve Kanada Beyin CT kuralları(CCHR) dikkati çekmektedir. Bu çalışmalarda her iki kriterin de %100 duyarlı ancak, CCHR' nın daha özgül olduğu görülmektedir (20, 21). Gutman ve ark.1039 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada GCS'ü 14-15 olan 40 yaşından büyük hastalarda patolojik BBT prevalansının %29 olduğunu bildirmişler ve GCS'ü ne olursa olsun tüm akut kafa travmalı hastalara BBT çekilmesi gerektiğini rapor etmişlerdir(22). Borczuk ve ark. (23) minör kafa travmalı 1448 hastayı değerlendirmişler ve BBT'de intrakranial patoloji saptanan grubun, BBT'leri normal olan gruba göre daha yaşlı olduğunu ve 60 yaş üzerindekiilerin daha fazla risk taşıdığını bildirmişlerdir. Gutman ve ark. (22) ise 50 yaşından büyük hastalarda travmatik intrakranial hematom riskinin 30 yaşından küçük olanlara göre 3-4 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Masters ve ark. (24) düşük risk grubundaki hastalarda fizik muayene ve nörolojik takibin yeterli olacağını, yüksek risk grubundaki hastalara ise BBT çekilmesi gerektiğini bildirmiştir. Stein ve ark (25) yapmış oldukları çalışmada GCS'ü 15 olan olguların %13.2'sinde, GCS'ü 14 olan olguların %24.2'sinde ve GCS'ü 13 olan olguların %37.5'inde patolojik BBT sonucu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda GCS 15 olan vakalardan 13 ünde (%14) BBT normal iken, diğerlerinde patolojik bir bulguya rastladık. Çalışmamızda AS'e başvuran tüm akut kafa travmalı hastalara BBT çekilmiştir. Grup l'deki hafif kafa travmalı hastalardan 10 tanesinin AS'e başvuru esnasında hiçbir yakınması olmadığı halde bu hastaların çekilmiş olan BBT'inde; dördünde lineer fraktür, birinde subdural hematom, birinde kontüzyo serebri, birinde SAK ve üçünün normal olarak görülmüştür. Biz tüm akut kafa travmalı hastalarda BBT çekilmesinin gerekli olduğunu zira GCS'nun intrakranial lezyonları ekarte etmede tek başına yeterli olmayacağını düşünmekteyiz.

Kafa travması sonrasında prognozu etkileyen faktörlerden birisi olan epileptik nöbetlerin tüm kafa travmalarında %2-5 oranında görüldüğü, penetran kafa travmasında bu oranın %30'lara çıktığı bildirilmektedir . Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 350 bin kişinin kafa travmasına maruz kaldığı ve hafif, orta düzeyde kafa travmalı hastaların %5-10'unda posttravmatik epilepsi görüldüğü, ağır kafa travmalı hastaların %25-30'unda görüldüğü bildirilmiştir (26). Bhole ve ark. yaptıkları çalışmada posttravmatik epilepsi görülme sıklığını %8, 5 olarak bildirmişlerdir (27). Yaptığımız çalışmada 13 (% 4, 8) olguda epilepsi tespit

edilmiş olup; bunlardan sadece birinde BBT normal iken diğer 12 hastada BBT'de patolojik bulgu vardı.

Travmatik akut SDH'lar tüm kafa travmalarının en ölümcül olanlarındandır. Subdural hematomlar sıklıkla travma tarafındaki serebral konveksitede olurlar. Zimmerman ve ark. (28) çalışmalarında SDH oranını %12.5, Genaralli ve ark. %15, Mizutani ve ark. %17 oranında rapor etmişlerdir (29, 30)). Osborn ve ark. kafa travmalı olguların %10-20'sinde SDH olduğunu ve fatal yaralanmaların %30'una SDH'un eşlik ettiğini bildirmişlerdir (31). Wilberger ve ark. (32) SDH'lularda mortalite oranının %50-80 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Biz akut kafa travmalı hastalarda SDH oranını %19 olarak saptadık. Mortalite oranımız ise %58, 3 idi. SDH'lu hastalarımızda sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Kafatası fraktürü varlığında intrakraniyal bir lezyon oluşma riskinin arttığı bazı yapılmış çalışmalarda bildirilmiştir. Macpherson ve ark. (33) akut kafa travmalı hastalarda lineer fraktürlerin çökme fraktürlerinden daha çok EDH ve SDH ile birlikte olduğunu bildirmiştir. Biz çalışmamızda 132 olgu da kafatası kemiğinde kırık saptadık. Bu hastalardan 37'sinde izole kırık mevcutken diğer 95 hastada kafatası kırığına intrakraniyal patoloji eşlik etmiştir.

Olguların %74, 3 ünün beyin cerrahi servisine, %8, 6 sının yoğun bakıma, %14, 1 i ise acil gözleme yatırılmıştır. Yapılan bir çalışmada olguların %24, 3'ü beyin cerrahisi servisine, %18, 6 'sı yoğun bakıma ve %57'si acil gözleme yatırılarak takip edildiği bildirilmiştir (34). Bu verilerden anlaşıldığına göre minör travmaların büyük çoğunluğunda müşahade altında kalmak yeterli olmuştur. Olguların klinik durumları da göz önüne alınarak, BBT sinde patolojik bulguları olanların, bilinç kaybı gelişenlerin mutlaka hastanede yatırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kafa travmaları erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha fazla görülmektedir. Kafa travmalarının çoğunluğunu minör kafa travmaları oluşturmaktadır. Kafa travmaları en sık trafik kazaları sonucunda görülmektedir. GCS 15' in altında olan tüm olgulara BBT çekilmelidir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: YO, Veri Toplama: YO, Veri Analizi/Yorumlama: YO, AB Yazı Taslağı: YO, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: AB, Son Onay ve Sorumluluk: YO, Malzeme ve teknik destek: AB, Süpervizyon: AB
Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Singh AK, Jena RK, Pal R, Munivenkatappa A, Reddy VU, Hegde KV, et al. Morbidity Audit of 704 Traumatic Brain Injury Cases in a Dedicated South Indian Trauma Center.

- Asian J Neurosurg. 2018 Jul-Sep;13(3):714-720. doi: 10.4103/ajns.AJNS_131_16.
2. Gean AD, Fischbein NJ. Head trauma. Neuroimaging Clin N Am. 2010 Nov;20(4):527-56. doi: 10.1016/j.nic.2010.08.001.
3. Collins JG: Types of injuries by selected characteristics: United States, 1985-1987. Vital Health Statistics 10:175, 1990.
4. Chan BS, Walker PJ, Cass DT. Urban trauma: an analysis of 1116 paediatric cases. J Trauma 1989;29:1540-7.
5. Bhole AM, Potode R, Agrawal A, Joharapurkar SR. Demographic Profile, Clinical Presentation, Management Options In Cranio-Cerebral Trauma: An Experience Of A Rural Hospital In Central India. Pak J Med Sci 2007; 23 (5) 724-727.
6. Frankowski RF, Annegers JF, Whitman S. Epidemiological and descriptive studies. National Institute of Health. 1985; 45: 33-51.
7. Mohanty SK, Thompson W, Rakower S. Are CT scans for head injury patients always necessary? J Trauma 1991; 31:801-805.
8. Stein SC, Ross SE. The value of computed tomographic scans patients with low-risk head injuries. Neurosurgery. 1990;4:638-640.
9. Viano DC, Parenteau CS, Xu L, Faul M. Head injuries (TBI) to adults and children in motor vehicle crashes. Traffic Inj Prev. 2017 Aug 18;18(6):616-622. doi: 10.1080/15389588.2017.1285023.
10. Viano DC, Parenteau CS. Concussion, Diffuse Axonal Injury, and AIS4+ Head Injury in Motor Vehicle Crashes. Traffic Inj Prev. 2015;16(8):747-53. doi: 10.1080/15389588.2015.1013188.
11. Diaz-Arrastia R, Agostini MA, Frol AB, Mickey B, Fleckenstein J, Bigio E, et al. Neurophysiologic and neuroradiologic features of intractable epilepsy after traumatic brain injury in adults. Arch Neurol. 2000 Nov;57(11):1611-6. doi: 10.1001/archneur.57.11.1611.
12. Whitman S, Coonley-Hoganson R, Desai BT. Comparative head trauma experiences in two socioeconomically different Chicago-area communities: a population study. Am J Epidemiol. 1984 Apr;119(4):570-80. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113774.
13. Dietrich AM, Bowman MJ, Ginn-Pease ME, Kosnik E, King DR. Pediatric head injuries: can clinical factors reliably predict an abnormality on computed tomography? Ann Emerg Med. 1993 Oct;22(10):1535-40. doi: 10.1016/s0196-0644(05)81254-5.
14. Gómez PA, Lobato RD, Ortega JM, De La Cruz J. Mild head injury: differences in prognosis among patients with a Glasgow Coma Scale score of 13 to 15 and analysis of factors associated with abnormal CT findings. Br J Neurosurg. 1996 Oct;10(5):453-60. doi: 10.1080/02688699647078.
15. Feuerman T, Wackym PA, Gade GF, Becker DP. Value of skull radiography, head computed tomographic scanning, and admission for observation in cases of minor head injury. Neurosurgery. 1988 Mar;22(3):449-53. doi: 10.1227/00006123-198803000-00001.
16. Tuncer E, Santral Sinir Sistemi, Baş-Boyun Tuncer E.

Klinik Radyoloji. 1.Baskı, Güneş ve Nobel Tıp Kitabevi. Bursa. 1994; 571-706.

17. Wolf H, Machold W, Frantal S, Kecht M, Pajenda G, Leitgeb J, et al. Risk factors indicating the need for cranial CT scans in elderly patients with head trauma: an Austrian trial and comparison with the Canadian CT Head Rule. *J Neurosurg.* 2014 Feb;120(2):447-52. doi: 10.3171/2013.10.JNS13726.

18. Gerber N, Sookraj K, Munnangi S, Angus LDG, Lamba V, Kumar K, et al. Impact of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) guidelines on emergency department use of head computed tomography at a level I safety-net trauma center. *Emerg Radiol.* 2019 Feb;26(1):45-52. doi: 10.1007/s10140-018-1645-4.

19. Af Geijerstam JL, Britton M, Marké LA. Mild head injury: observation or computed tomography? Economic aspects by literature review and decision analysis. *Emerg Med J.* 2004 Jan;21(1):54-8. doi: 10.1136/emj.2003.003178.

20. Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, Schull MJ, Brison R, Cass D, et al. Comparison of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria in patients with minor head injury. *JAMA.* 2005 Sep 28;294(12):1511-8. doi: 10.1001/jama.294.12.1511.

21. Alzuhairy AKA. Accuracy of Canadian CT Head Rule and New Orleans Criteria for Minor Head Trauma; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020 Sep 8;8(1):e79.

22. Gutman MB, Moulton RJ, Sullivan I, Hotz G, Tucker WS, Muller PJ. Risk factors predicting operable intracranial hematomas in head injury. *J Neurosurg.* 1992 Jul;77(1):9-14. doi: 10.3171/jns.1992.77.1.0009.

23. Borczuk P. Predictors of intracranial injury in patients with mild head trauma. *Ann Emerg Med.* 1995 Jun;25(6):731-6. doi: 10.1016/s0196-0644(95)70199-0.

24. Masters SJ, McClean PM, Arcarese JS, Brown RF, Campbell JA, Freed HA, et al. Skull x-ray examinations after head trauma. Recommendations by a multidisciplinary panel and validation study. *N Engl J Med.* 1987 Jan 8;316(2):84-91. doi: 10.1056/NEJM198701083160205.

25. Stein SC, O'Malley KF, Ross SE. Is routine computed tomography scanning too expensive for mild head injury? *Ann Emerg Med.* 1991 Dec;20(12):1286-9. doi: 10.1016/s0196-0644(05)81066-2.

26. Yucesoy K, Ozdemir N, Ozel E. The risk factors in posttraumatic epilepsy. *Norolojik Bilimler Dergisi* 19: 2, 2002

27. Bhole AM, Potode R, Agrawal A, Joharapurkar SR. Demographic Profile, Clinical Presentation, Management Options In Cranio-Cerebral Trauma: An Experience Of A Rural Hospital In Central India. *Pak J Med Sci* 2007; 23 (5) 724-727.

28. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Gennarelli T, Bruce D, Dolinskas C, Uzzell B. Cranial computed tomography in diagnosis and management of acute head trauma. *AJR Am J Roentgenol.* 1978 Jul;131(1):27-34. doi: 10.2214/ajr.131.1.27.

29. Gennarelli TA, Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Alves WM. Mortality of patient with head injury and

extracranial injury treated in trauma centers. *J Trauma* 1989;29:1193-1202.

30. Mizutani T, Manaka S, Tsutsumi H. Estimation of intracranial pressure using computed tomography scan findings in patients with severe head injury. *Surg Neurol.* 1990 Mar;33(3):178-84. doi: 10.1016/0090-3019(90)90181-n.

31. Osborn AG, Anderson RE, Wing SD. The false falx sign. *Radiology.* 1980 Feb;134(2):421-5. doi: 10.1148/radiology.134.2.7352222.

32. Wilberger JE Jr, Harris M, Diamond DL. Acute subdural hematoma: morbidity, mortality, and operative timing. *J Neurosurg.* 1991 Feb;74(2):212-8. doi: 10.3171/jns.1991.74.2.0212.

33. Macpherson BC, MacPherson P, Jennett B. CT evidence of intracranial contusion and haematoma in relation to the presence, site and type of skull fracture. *Clin Radiol.* 1990 Nov;42(5):321-6. doi: 10.1016/s0009-9260(05)82145-2.

34. Mirzai H, Yagli N, Tekin İ. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi acil birimine başvuran kafa travmalı olguların epidemiyolojik ve klinik özellikleri. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2005;11:146-52.

Mild/moderate and severe COVID-19 pneumonia: Can the clinical course be predicted?

Hafif/orta ve ağır COVID-19 pnömonisi: Klinik seyri öngörmek mümkün mü?

Aziz Ahmad Hamidi¹, Yıldız Ulu²

¹Maltepe University Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

²M. Kazım Dinç Kandıra State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kocaeli, Turkey

Correspondence: Aziz Ahmad Hamidi

Maltepe University Medical Faculty, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

e-mail: azizahmadhamidi@gmail.com

ORCID ID:

AAH 0000-0003-4108-0847

YU 0000-0001-6201-1037

Submitted Date: 09 October 2021, **Accepted Date:** 10 December 2021

SUMMARY

Aim: In this study, it was aimed to compare clinical and laboratory characteristics of cases with mild/moderate or severe COVID-19 pneumonia and to identify factors related to severe disease.

Material and Methods: We retrospectively reviewed the clinical and laboratory characteristics of adult patients who were hospitalized with a diagnosis of COVID-19 pneumonia. The study included patients in whom SARS-CoV-2 nucleic acid was found by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) and pneumonia was detected chest computed tomography scan.

Results: Of 94 patients (41 women, 53 men), 71 were classified as mild/moderate pneumonia while 23 were classified as severe pneumonia. Mean age was significantly higher in severe pneumonia group ($p<0.001$). Cough and dyspnea were most common complaints at presentation (53% and 44%, respectively). In multivariate logistic regression analysis, dyspnea (OR: 13.24; 95% CI: 1.14-153.12; $p=0.39$), leukocytosis (OR: 1.29; 95% CI: 1.08-1.55; $p=0.006$), CRP elevation (OR: 1.01; 95% CI: 1.00-1.02; $p=0.006$) and D-dimer elevation (OR: 1.80; 95% CI: 1.15-2.81; $p=0.01$) were identified as independent factors related to severe pneumonia.

Conclusion: Our results emphasized that COVID-19 pneumonia may show a severe clinical course in patients presented with dyspnea without hypoxia and had elevated leukocyte count, CRP, and D-dimer values.

Keywords: COVID-19, pneumonia, SARS-CoV-2

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hafif/orta ve ağır pnömoni gelişen olgulardaki klinik ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması ve ağır seyir ile ilişkili olan faktörlerin saptanması amaçlandı.

Materyal ve Metodlar: COVID-19 pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan erişkin hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS-CoV-2 nükleik asidi bulunan ve akciğer bilgisayarlı tomografisinde pnömoni saptanan hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 94 (41'i kadın ve 53'ü erkek) olgudan 71'i hafif/orta pnömoni olarak tanımlanırken 23'ü ağır pnömoni olarak sınıflandırıldı. Ağır pnömoni grubunda yaş ortalaması belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Başvuru esnasında öksürük ve nefes darlığı en sık (sırasıyla %53, %44) saptanan yakınmalar idi. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde nefes darlığı ($p=0.039$, OR:13.24, %95CI: 1.14-153.12), lökositoz ($p=0.006$, OR: 1.29, %95CI: 1.08-1.55), CRP yüksekliği ($p=0.006$, OR: 1.01, %95CI: 1.00-1.02) ve D-dimer yüksekliği ($p=0.01$, OR:1.80 %95CI: 1.15-2.81) ağır pnömoni için bağımsız risk faktörü olarak saptandı.

Sonuç: Çalışma sonuçları, başvuru esnasında hipoksi olmadan nefes darlığı yakınması olan, lökosit, CRP ve D-dimer değerleri yüksek olan hastalarda, COVID-19 pnömonisinin ağır seyredebileceğine dikkat çekmiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, pneumonia, SARS-CoV-2

INTRODUCTION

In December 2019, novel coronavirus-related pneumonia cases were identified in Wuhan Province, China, and the pathogen was denominated as severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) by the International Committee on Taxonomy of Viruses [1, 2]. The first COVID-19 case was detected in Turkey on March 9, 2020, and COVID-19-related death occurred on March 17, 2020 [3]. Although the disease is generally asymptomatic or mildly symptomatic, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, multi-organ failure, and death can be seen in 15-20% of cases [4, 5]. The case fatality rate is estimated at 3.4% worldwide while it varies from 0.1% to 25% across countries [6-8]. The disease severity is an independent prognostic factor for mortality. In previous studies, it was found that age>50, comorbidity and, elevated inflammation markers were identified as risk factors for severe disease in cases with COVID-19 pneumonia [4, 9]. On the other hand, it was also shown that chest computed tomography (CT) findings are predictive of disease severity [10, 11]. The clinical and laboratory characteristics at presentation are important to predict the clinical course. In this study, it was aimed to address baseline clinical and laboratory findings in patients with mild/moderate and severe pneumonia and to determine the value of the findings in predicting disease severity.

MATERIAL AND METHODS

The study was approved by Turkish Health Ministry (approval number: 2020-05-04T23_15_13.xml). It was also approved by Ethics Committee on Non-interventional Trials of XXXX University (approval number: 77192459-050.99-E.21443). We retrospectively evaluated clinical and laboratory characteristics of adult patients (aged>18 years) who were admitted with diagnosis of COVID-19 disease to infectious disease department of Training and Research Hospital, XXX University between April 1, 2020, and May 31, 2020. The COVID-19 diagnosis was confirmed by detection of SARS-CoV-2 nucleic acid in oropharyngeal or nasopharyngeal swab using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The patients with missed laboratory findings or those not confirmed by RT-PCR were excluded. The severe pneumonia was defined according to 2019 Clinical Practice Guideline for diagnosis of treatment of community-acquired pneumonia published by Infectious Diseases Society of America (IDSA) and American Thoracic Society (ATS) [12].

We retrospectively extracted data regarding complaints (fever, anorexia, fatigue, dyspnea, cough, sore throat, nausea, vomiting, diarrhea), physical examination findings (body temperature, respiratory rate, signs related to hypoxia, general health status), comorbid diseases, contact history and laboratory findings at presentation from hospital database. Clinical and laboratory characteristics were compared between patients with mild/moderate and

severe pneumonia. In addition, data regarding treatment, need for intensive care and survival were also recorded.

Statistical Analyses

Data were analyzed using SPSS for Windows version 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). Descriptive statistics are shown as mean and standard deviation. Categorical variables were assessed using the Chi-square test while data with normal distribution were assessed using Student's t-test. Data with skewed distribution were assessed using the Mann Whitney U test. Data found to be significant in univariate logistic regression analysis by forward LR were included to multivariate logistic regression model. A p value<0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

The study included 94 eligible patients (41 women, 53 men). Of patients included, 71 were classified as mild/moderate pneumonia while 23 were classified as severe pneumonia. Cough and dyspnea were most common complaints at presentation (53% and 44%, respectively). Mean age was significantly higher in severe pneumonia group (p<0.001). No significant difference was detected between groups regarding gender. The fatigue, anorexia and dyspnea were found to be markedly more common in severe pneumonia group. No significant difference was found between groups regarding body temperature. Among comorbid diseases, hypertension, coronary artery disease and heart failure were more common in severe pneumonia group (p<0.001). Table 1 presents demographic characteristics, presenting complaints and follow-up characteristics.

Table 1. Demographic and clinical features of mild/moderate and severe pneumonia

Characteristic	Total (n=94)	Severe (n=23)	Mild/moderate (n=71)	P
Median Age (years)	52.7±17.7	71.5 ±12.5	46.6±14.5	<0.001
Sex				
Female	41 (44)	8 (35)	33 (46.5)	0.435
Male	53 (56)	15 (65)	38 (53.5)	0.328
Complaint				
Fatigue	24 (26)	12 (52)	12 (17)	<0.001
Loss of appetite	13 (14)	8 (35)	5 (7)	<0.001
Fever	37 (39)	9 (39)	28 (39)	0.979
Muscle and joint pain	5 (5)	1 (4)	4 (6)	0.811
Sore throat	10 (11)	1 (4)	9 (13)	0.26
Cough	50 (53)	12 (52)	38 (53)	0.91
Dyspnea	41 (44)	21 (91)	20 (28)	<0.001
Nausea and vomiting	5 (5)	1 (4)	4 (6)	0.811
Diarrhea	7 (8)	1 (4)	6 (8)	0.515
Contact history	30 (32)	4 (17)	26 (37)	0.086
General health status				
Good	61 (65)	3	58	<0.001
Average	20 (21)	8	12	0.069
Bad	13 (14)	12	1	<0.001
Body Temperature (>38.3°C)	12 (13)	4 (17)	8 (11)	0.444
Comorbidities				
Hypertension	23 (25)	12 (52)	11 (15)	<0.001
Diabetes mellitus	14 (15)	3 (13)	11 (15)	0.774
*COPD	14 (15)	5 (22)	9 (13)	0.289
Malignancy	3 (3)	2 (9)	1 (1)	0.084
Coronary artery disease	11 (12)	7 (30)	4 (6)	0.001
Heart failure	7 (8)	5 (22)	2 (3)	0.003
Immunosuppression	4 (4)	2 (9)	2 (3)	0.225
Need for intensive care	21 (22)	19 (83)	2 (3)	<0.001
Therapy				
**Combined therapy	35 (37)	19 (83)	16 (22)	<0.001
Azithromycin	61 (65)	8 (35)	53 (75)	<0.001
Quinolone	40 (43)	7 (30)	33 (46)	0.176
Carbapenem	9 (10)	6 (26)	3 (4)	0.002
Death	13 (14)	12 (52)	1 (1)	<0.001

In addition to supportive treatment, all patients received hydroxychloroquine over 5 days. Of patients included, 27% received hydroxychloroquine plus favipiravir combination. Hydroxychloroquine therapy was extended to 10 days in a patient from severe pneumonia group. Azithromycin use was more common in mild-to-moderate pneumonia group while carbapenem antibiotic use was more common in severe pneumonia group. IL-6 receptor antagonist, tocilizumab, was given to 3 patients with consideration of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis; of these, one patient died. Two patients required intensive care in mild/moderate pneumonia group; of these, one patient died. There were 12 deaths (52%) in severe pneumonia group and one death (1%) in mild/moderate pneumonia group.

Leukocyte count, C-reactive protein (CRP), D-dimer, ferritin and procalcitonin levels were found to be significantly higher in severe pneumonia group. No significant difference was found in transaminase level, hemoglobin and platelet counts between groups. In addition LDH was found to be significantly higher in the severe pneumonia group ($P < 0.001$). Table 2 present laboratory findings.

Table 2. Laboratory features of mild / moderate and severe pneumonia

Laboratory Findings	Total	Severe Pneumonia (n=23)	Mild/Moderate Pneumonia (n=71)	P
Leukocyte($10^3/mm^3$)	7,552 \pm 3,992	10,833 \pm 5,123	6,489 \pm 2,870	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,81 \pm 3,03	13,56 \pm 5,53	13,89 \pm 1,59	0,65
Trombocyte($10^3/mm^3$)	234,09 \pm 77,90	240,35 \pm 112,77	232,06 \pm 63,62	0,66
Aspartate aminotransferase (U/L)	40,0 \pm 35,4	53,13 \pm 62,88	35,69 \pm 18,69	0,25
Alanin aminotransferase (U/L)	33,1 \pm 30,6	38,61 \pm 55,10	31,25 \pm 16,62	0,07
Lactate dehydrogenase (U/L)	309,5 \pm 145,0	416,13 \pm 189,28	274,99 \pm 108,26	<0,001
C-reactive protein (mg/dL)	46,4 \pm 77,1	123,21 \pm 113,95	21,56 \pm 35,46	<0,001
D-dimer(ng/mL)	1,797 \pm 4,464	5,145 \pm 8,088	0,713 \pm 1,022	<0,001
Ferritin (ng/L)	337,48 \pm 462,35	660,73 \pm 619,93	232,77 \pm 343,18	<0,001
Procalcitonin (ng/mL)	0,200 \pm 0,700	0,745 \pm 1,328	0,053 \pm 0,082	<0,001

In multivariate logistic regression analysis, dyspnea (OR: 13.24; 95% CI: 1.14-153.12; p: 0.39), leukocytosis (OR: 1.29; %95 CI: 1.08-1.55; p: 0.006), CRP elevation (OR: 1.01; 95% CI: 1.00-1.02; p: 0.006) and D-dimer elevation (OR: 1.80; 95%:1.15-2.81; p: 0.01) were identified as independent factors related to severe pneumonia (Table 3). However, no procalcitonin nor LDH was an independent risk factor in multivariate analysis.

Table 3. Factors associated with severe pneumonia according to multivariate logistic regression result

Variables	Multivariate logistic regression analysis		
	P	Odss Ratio	95% Confidence Interval
Dyspnea	0.039	13.24	1.14-153.12
D-dimer	0.01	1.80	1.15-2.81
C-reactive protein (mg/dL)	0.006	1.01	1.00-1.02
Leukocyte ($10^3/mm^3$)	0.006	1.29	1.08-1.55

DISCUSSION

Based on our study, presence of dyspnea and elevated leukocyte, CPR and D-dimer levels at presentation were associated with severe pneumonia. In previous studies, it

was shown that advanced age is a risk factor for severe pneumonia [9, 13, 14]. In our study, although the mean age was significantly higher in the severe pneumonia group, no correlation with the severe clinical course was found in logistic regression analysis. In preliminary studies, it was shown that the mortality of COVID-19 is higher in the male gender when compared to the female gender [15, 16]. However, effect of gender on clinical course of COVID-19 hasn't been clearly established, emphasizing need for evaluating absolute number of patients from different countries [17]. In our study, no difference was detected in gender distribution between groups. In previous studies, it was reported that fever and cough are most common symptoms [1, 9, 13, 18]. In a study comparing severe and non-severe COVID-19 pneumonia, fever and cough were detected in 95.2% and 75.5% of patients, respectively; however, no significant difference was detected between severe and non-severe pneumonia groups [13]. In our study, cough and fever were detected in 53% and 39% of patients, respectively. These rates were lower than those reported in previous studies. Similarly, no significant difference was detected between mild/moderate and severe pneumonia groups. On the other hand, in a recent study from Turkey, fever was detected in only 30.4% of cases in agreement with our study [19]. In a study on 250 patients with COVID-19 disease, Aslan et al. [20] reported myalgia and fatigue as most common symptom (76%). In our study, fatigue was found in 26% of cases with markedly higher rate in severe pneumonia group; however, no significant association was detected in multivariate logistic regression analysis. In a study by Li et al. [13] fatigue was detected in 47.1% of cases but there was no significant difference between groups. In a multicenter study, it was found that history of hypertension and diabetes mellitus was more common in patients with severe disease [18]. In our study, hypertension was detected in 25% of cases with markedly higher rate in the severe pneumonia group; however, no significant difference was detected between groups regarding diabetes mellitus. Again in this study, elevated CRP, D-dimer, and fibrinogen levels as well as leucopenia, thrombocytopenia, and decreased albumin level were more common in patients with severe disease [18]. Similarly, CRP and D-dimer elevation was more common in severe pneumonia group in our study; in addition, leukocytosis was found to be higher in severe pneumonia group. In multivariate analysis, elevated CRP, D-dimer and leukocyte count were found to be associated with severe pneumonia in logistic regression analysis. In a study, it was shown that D-dimer level $> 2 \mu\text{g/mL}$ was predictive for in-hospital mortality [21]. In our study, mortality rate was 52% while mean D-dimer level ($5.15 \mu\text{g/mL}$) was higher in severe pneumonia group. In a study by Yu et al., [22] it was found that procalcitonin was a significant predictor for mortality. In another study, the proportion of patients with procalcitonin $> 0.5 \text{ ng/mL}$ was found to be significantly higher in severe pneumonia group when compared to non-severe pneumonia group [13]. Similarly, the mean procalcitonin value (0.754 ng/mL)

was found to be higher in the severe pneumonia group in our study. In previous studies, it was shown that LDH is a significant, independent risk factor for disease severity and mortality [23-25]. In our study, LDH was found to be significantly higher in the severe pneumonia group; however, no procalcitonin nor LDH was an independent risk factor in multivariate analysis. In previous studies, CRP elevation is a marker for the severe clinical course [26, 27]. Similarly, in our study, CRP was found to be markedly higher. In cases with COVID-19, it was found that elevated ferritin level is a marker for hemophagocytic lymphohistiocytosis and associated with severe clinical course [28]. Although mean ferritin value was markedly higher in severe pneumonia group, multivariate logistic regression analysis showed no significant association. In a meta-analysis evaluating effects of patient characteristics on mortality in COVID-19, presence of elevated ALT, CRP and D-dimer levels at presentation were found to be associated with mortality [29]. In our study, ALT was found to be higher in severe pneumonia group but the difference did not reach statistical significance ($p=0.07$).

This study has some limitation. Due to retrospective design, all parameters could not be recorded. Thus, results might have been affected by missed data such as smoking status or obesity. In addition, limited sample size might prevent to draw a general conclusion.

CONCLUSIONS

We think that clinicians may predict clinical course of patients with COVID-19 pneumonia by assessing clinical and laboratory findings at presentation. According to the results of this study, we draw attention to the importance of leukocytosis, high CRP, elevated D. dimer, and dyspnea.

Highlight key points

- According to this study, Cough and dyspnea were the most common complaints at the presentation in COVID-19 pneumonia
- As clinical finding dyspnea was identified as independent factors related to severe COVID-19 pneumonia
- As laboratory findings leukocytosis, elevated CRP, and D-dimer were factors related to severe COVID-19 pneumonia
- There were 12 deaths (52%) in the severe pneumonia group and one death (1%) in the mild/moderate pneumonia group

Author Contributions: Working Concept/Design: AAH, YU, Data Collection: AAH, YU, Data Analysis / Interpretation: AAH, YU, Text Draft: AAH, YU, NG Critical Review of Content: AAH, YU, Final Approval and Responsibility: AAH, YU, Material and technical support: AAH, YU, Supervision: AAH

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

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

REFERENCES

1. 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.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
3. Demirbilek Y, Pehlivanurk G, Ozguler ZO, Alp Mese E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):489-94.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
5. 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.
6. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020.
7. 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.
8. Organization. WH. Estimating mortality from COVID-19 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>].
9. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327-31.
10. Lyu P, Liu X, Zhang R, Shi L, Gao J. The Performance of Chest CT in Evaluating the Clinical Severity of COVID-19 Pneumonia: Identifying Critical Cases Based on CT Characteristics. *Invest Radiol*. 2020;55(7):412-21.
11. Guillo E, Bedmar Gomez I, Dangeard S, Bennani S, Saab I, Tordjman M, et al. COVID-19 pneumonia: Diagnostic and prognostic role of CT based on a retrospective analysis of 214 consecutive patients from Paris, France. *Eur J Radiol*. 2020;131:109209.
12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek

- J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67.
13. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-8.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
16. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):767-72.
17. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):29.
18. Liu S, Luo H, Wang Y, Cuevas LE, Wang D, Ju S, et al. Clinical characteristics and risk factors of patients with severe COVID-19 in Jiangsu province, China: a retrospective multicentre cohort study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):584.
19. Kuzan TY, Murzoglu Altintoprak K, Ciftci HO, Ergul U, Unal Ozdemir NB, Bulut M, et al. A comparison of clinical, laboratory and chest CT findings of laboratory-confirmed and clinically diagnosed COVID-19 patients at first admission. *Diagn Interv Radiol.* 2020.
20. Aslan S, Bekci T, Cakir IM, Ekiz M, Yavuz I, Sahin AM. Diagnostic performance of low-dose chest CT to detect COVID-19: A Turkish population study. *Diagn Interv Radiol.* 2020.
21. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-9.
22. Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Liu W, Fan X, et al. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Prev Med.* 2020;59(2):168-75.
23. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY).* 2020;12(12):11245-58.
24. Shi J, Li Y, Zhou X, Zhang Q, Ye X, Wu Z, et al. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med.* 2020;18(1):168.
25. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta.* 2020;509:135-8.
26. 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.
27. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-7.
28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
29. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020.

Kantitatif bilgisayarlı tomografinin kronik obstrüktif akciğer hastalığı fenotipi belirlemedeki rolü

The role of quantitative computed tomography in determining the phenotype of chronic obstructive pulmonary disease

Sümeyye Alparslan Bekir¹, Gökçe Kaan Ataç², Evrim Eylem Akpınar³, Esra Büyük⁴, Sinem Güngör¹, Eylem Tunçay¹, Meral Gülhan⁵
¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
³Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
⁴Çankırı Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Çankırı, Türkiye
⁵Özel Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İletişim: Sümeyye Alparslan Bekir
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
 e-mail: sabekir@gmail.com

ORCID ID:
 SAB 0000-0002-3542-8133
 GKA 0000-0002-4145-8275
 EEA 0000-0001-9040-9309
 EB 0000-0001-8568-7523
 SG 0000-0002-1163-125X
 ET 0000-0002-5046-1943
 MG 0000-0002-8169-570X

Gönderim Tarihi: 22 Ekim 2021, **Kabul Tarihi:** 16 Kasım 2021

TÜSAD 36. Ulusal Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Amaç: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı konmuş hastalarda, kantitatif toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'nin KOAH fenotiplerinin belirlenmesindeki rolünü araştırmaktır.

Materyal ve Metodlar: Ocak 2007- Eylül 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniği/ servisinde değerlendirilen 104 hasta ve 20 kontrol olgusu çalışmaya alındı. Hastaların spirometrik parametrelerine SFT kayıtlarından, toraks BT verilerine ise Radyoloji arşivinden ulaşıldı. Tüm toraks BT'lerin kantitatif incelemesi Radyoloji Anabilim Dalında belirlenen tek bir Radyoloji Uzmanı tarafından yapıldı. Görüntü Arşivleme ve İletişim sisteminden elde edilen toraks BT incelemeleri Radyoloji servisinde kullanılan iş istasyonuna yüklendi. Bu amaçla Advanced Workstation 4.2 Sun Workstation kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda sağ ve sol akciğer amfizem hacimleri ortalama değerleri sırasıyla 205,8±303,3 ml ve 210,3±363,8 ml olup kontrol grupları ile aralarında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). Olguların ROC analizinden elde edilen amfizem hacmi eşik değeri %2,1 olarak alındığında, FEV1/FVC < %70'in altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, seçiciliği %94,4, pozitif prediktif değeri ise %98,5 olarak bulundu. Kronik bronşit ise direkt bronş duvar kalınlığı ölçümleriyle bir cut-off belirlenemedi. Katılımcıların spirometri değerleri incelendiğinde kronik bronşitlilerin (n=39) FEV1, FEV1/FVC ve FEF 25-75 değerleri amfizemli olgularından (n=65) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Spirometri değerlerinden, YÇBT'deki amfizem yüzdesi ile en yüksek negatif korelasyon gösteren parametre FEV1/FVC idi ($r=-0,539$) ($p<0,001$). Diğer spirometri değerlerinin aksine FEV1/FVC (%) değeri ile bronş duvar kalınlığı arasında negatif korelasyon izlendi ($r=-0,214$) ($p<0,05$).

Sonuç: Kantitatif BT'de amfizem ve kronik bronşit varlığının fonksiyonel değerlendirme sonuçlarını öngördüğü ancak, yıllık atak sayısı ve semptom skorları açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir. Ayrıca kantitatif BT'de amfizem hacmi eşik değeri %2,1 olarak bulundu. Radyolojik bulguların klinikle korelasyonu değerlendirilip fenotip belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bilgisayarlı tomografi, KOAH, fenotip, spirometri

SUMMARY

Aim: To assess the role of quantitative thorax computerized tomography (CT) in determining phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and Methods: 104 patients admitted /consulted to Chest Diseases outpatient clinic/ ward in University Hospital and 20 healthy controls were enrolled in this study between January 2007 and September 2013. The spirometry values were obtained from Spirometry Lung Function Test registry and thorax CT scans were obtained from archive of Radiology department. The quantitative evaluation of CTs were performed by the same radiologist. The thorax CT imagings obtained from the Picture archiving and Communication System were loaded to the work station of Radiology. Advanced Workstation 4.2 Sun Workstation was applied.

Results: The emphysema mean volumes of the right and the left lung-evaluated were 205,8±303,3 ml and 210,3±363,8 ml, and significant difference was determined between the groups ($p<0,001$). The threshold for emphysema volume was detected as 2,1%; sensitivity, specificity anpositive predictive value to predict FEV1/FVC ≤ 70 was 62,3%, 94,4%, 98,5% respectively. No cut-off value was determined for chronic bronchitis with bronchial diameter measurements. Besides, FEV1, FEV1/FVC and FEF 25-75 values of the patients with chronic bronchitis were significantly higher than the patients with emphysema ($p<0,05$). The FEV1/ FVC value has the strongest negative correlation with emphysema percentage value of the High Resolution CT ($r=-0,539$) ($p<0,001$). FEV1/ FVC had also negative correlation with bronchial wall diameter ($r=-0,214$) ($p<0,05$).

Conclusion: In quantitative CT the presence of emphysema and chronic bronchitis predicted the results of functional evaluation, but was not determinative in annual attack number and symptom scores. The cut-off value was found as 2,1% on quantitative CT for volume of emphysema. Further studies are required in order to correlate the clinical state with radiological findings and determine the phenotype.

Keywords: Computed tomography, COPD, phenotype, spirometry

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), dünya çapında önemli mortalite ve morbidite sebeplerinin biridir. KOAH'da klinik seyir heterojendir. Tedaviye yanıt ve prognozda farklılık gösteren üç klinik fenotip tanımlanmıştır; kronik bronşit, astım-KOAH overlap sendromu ve amfizem-hiperinflasyon. Spirometri KOAH tanısında altın standard tanı yöntemidir, ancak fenotiplerin ayırımında spirometrinin rolü yoktur (1).

KOAH kliniği heterojenite gösterdiği için bu hastalığın çok yönlü değerlendirilmesi, fenotiplerinin belirlenmesi, hastalığın yönetimine farklı bir yaklaşım sağlayacaktır. Fenotiplerin belirlenmesi yaşam kalitesini, mortaliteyi ve prognozu olumlu yönde etkiler. Fenotiplerin belirlenmesi KOAH'ın etkin tedavisi, ataklarının azaltılması, hospitalizasyon ve evde bakım şartlarının ayarlanmasında en önemli etkindir. Radyolojik bulguların hastalığın fenotiplerini belirlemede yol gösterici olduğu bildirilmiştir (2).

Amfizem ve kronik bronşitin vizüel ve çeşitli skorlama yöntemleriyle yarı kantitatif değerlendirilmesine yönelik çalışmalar, kantitatif bilgisayarlı tomografinin (BT) amfizem ve kronik bronşit tanısında yararlılığını ve konvansiyonel radyografilere üstünlüğünü ortaya koymuştur (3). Günümüzde radyolojik incelemelerin süresinin kısalması ile radyasyona olan maruziyet azalmış, özellikle kantitatif BT ile parankim hasarının yaygınlığı ve anatomik dağılımı kolay değerlendirilmeye başlanmıştır. Ayrıca KOAH'lı hastalarda ek parankim patolojilerinin (enfeksiyonlar, soliter nodül, pulmoner emboli vb.) erken tanısı ve tedavisi için radyolojik incelemeler artık seçenek olmuştur (4).

Yapılan çalışmalarda amfizemli ve kronik bronşitli hastalarda semptomlar gelişmeden akciğerdeki morfolojik değişikliklerin kantitatif toraks BT ile saptanabilmesinin klinik uygulamalarda anlamlı olduğu kanısına varılmıştır (1,4,5).

Çalışmamızda Ocak 2007- Eylül 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Kliniğinde KOAH tanısı konmuş ve toraks BT çekilmiş hastalarda kantitatif toraks BT değerlendirmesi ile amfizem baskın, kronik bronşit baskın ve mikst fenotiplerin belirlenerek klinik ve fonksiyonel bulgularla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOTLAR

Çalışma Tasarımı

Ocak 2007- Eylül 2013 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları kliniğinde GOLD kriterlerine göre KOAH tanısı konmuş ve toraks BT çekilmiş hastalarda kantitatif toraks BT değerlendirmesi ile amfizem baskın, kronik bronşit baskın ve mikst fenotipleri belirlenerek klinik ve spirometrik bulgular retrospektif olarak karşılaştırıldı (6).

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) Göğüs Hastalıkları kliniğine başvuran KOAH hastaları
- 2) Spirometri ile KOAH tanısı konulup kantitatif BT yapılan hastalar

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Göğüs Hastalıkları polikliniğine veya servisine başvuran KOAH tanısı dışındaki hastalar.

Veriler

Çalışmaya alınan olgulara ait veriler (demografik verileri, sigara ve biyomas öyküsü, yıllık atak sayıları, MMRC ve CAT skorları ve mortaliteleri) ve spirometrik parametrelerine, üniversite hastanesi, elektronik veri tabanından ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır (7-9).

ERS/ATS kriterlerine uygun olarak, Vmax Encare spirometri cihazı ile yapılmış olan spirometrelerden toraks BT çekim tarihine en yakın olan spirometri sonucu kaydedildi (9).

Hastaların toraks BT'lerin kantitatif incelemesi aynı radyoloji uzmanı tarafından (toplam akciğer kapasitesi, toplam akciğer hacminin ortalama yoğunluğu (HU), toplam amfizem hacmi, amfizem yoğunluğu ortalaması (HU), toplam amfizem yüzdesi, sağ akciğer toplam hacmi, sağ akciğer amfizem hacmi, sağ akciğer amfizem yüzdesi, sol akciğer toplam hacmi, sol akciğer amfizem hacmi, sol akciğer amfizem yüzdesi, bronş duvar kalınlığı) değerlendirildi. Toraks BT incelemeleri hastanede bulunan Görüntü Arşivleme ve İletişim sisteminden (Picture Archive and Communication System-PACS, Centricity, General Electric Health systems, ABD) elde edildi ve iş istasyonuna yüklendi. Hasta kesitleri -450 HU ile -1023 HU arasında belirlenen eşit değer aralığında kalan akciğer alanlarının histogramı alındı. Histogram incelemesinde maksimum parankim dansitesi 950 HU olarak belirlenip daha düşük dansiteli akciğer alanlarının hacmi, amfizemli akciğer hacmi olarak belirlendi. Bu çalışma sonrasında araştırılan akciğere ait radyolojik bilgiler aşağıda açıklanmıştır.

- a. Toplam akciğer hacmi: her iki akciğerin toplam hacmi,
- b. Amfizem hacmi: 950 HU'dan daha düşük dansiteli akciğer alanlarının hacmi,
- c. Ortalama akciğer dansitesi: tüm akciğer alanlarının ortalama dansitesi HU olarak belirlendi.

Etik Kurul

Helsinki deklarasyonu ile uyumlu olarak, çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 31.10.2013 tarih ve 2 sayılı karar ile onay alındı. Çalışma geriye dönük olduğu için hastalardan aydınlatılmış onam alınamadı ancak hasta kimlik bilgileri gizlendi.

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (Yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma), normal dağılıma uyan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin

karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılıma uymayan bağımsız iki gruplu sürekli değişkenlerin karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, iki sürekli değişken arasındaki korelasyon incelenirken normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyonu, normal dağılıma uymayan değişkenler için Spearman korelasyonu kullanıldı.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk testleri ile kontrol edildi. Amfizem yüzde değerinin ve bronş duvar kalınlığının FEV1/FVC değerinin %70 ve altında olma durumunu öngörmeye tanılabilir karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamli sınır değerlerinin varlığında bu sınırların duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde ve diğer istatistikler için p değeri 0,05'ten küçük olan değerler istatistik olarak anlamli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya KOAH tanısı konmuş ve toraks BT çekilmiş toplam 104 hasta ve sigara öyküsü veya biomass maruziyeti olan, toraks BT'si çekilmiş, spirometrisi normal olan 20 olgu kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanma, mortalite ve vücut kitle indeksi değişkenleri arasında anlamli bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kontrol grubu olguların demografik özellikleri

	KOAH (n:104)	Kontrol Grubu (n:20)	P
Erkek, (n) (%)	83 (80)	13 (65)	0,155*
Yaş (yıl), (ort±ss)	67±10,0	62±14,8	0,196
Sigara kullanımı			
Hiç içmemiş, (n) (%)	10 (9.6)	4 (20)	
Bırakmış, (n) (%)	94 (90.4)	16 (80)	0,239*
Mortalite			
Sağ, (n) (%)	99 (95.2)	20 (100)	
Eksitus, (n) (%)	5 (4.8)	0 (0)	0,592*
Vücut kitle indeksi, kg/m²			
<26, (n) (%)	31 (29,8)	3 (15)	
≥26, (n) (%)	73 (70,2)	17 (85)	0,174*

KOAH olgularının yaklaşık yarısı GOLD Evre 2 iken, ortalama mMRC dispne skalası 2, CAT skoru ortalaması 19 ve yıllık atak sayısı 2 ± 1.2 idi (Tablo 2).

Tablo 2. KOAH olgularının spirometri bulguları, GOLD'a göre hastalık evreleri, mMRC dispne skalası, CAT skorları ve yıllık atak sayısı

	Değer	p
Spirometri		
FEV1 % (Ort±SS)	57±20.6	<0,001
FEV1 lt (Ort±SS)	2±0.7	0,001
FVC % (Ort±SS)	75±21.1	<0,001
FVC lt (Ort±SS)	3±0.9	<0,001
FEV1/FVC % (Ort±SS)	59±9.9	<0,001
GOLD Evresi		
Evre 1, n (%)	13 (12.5)	
Evre 2, n (%)	50 (48.1)	
Evre 3, n (%)	27 (26)	
Evre 4, n (%)	14 (13.5)	
mMRC Dispne Skalası	2±0.8	
CAT Skoru, (Ort±SS)	19±5.2	
Yıllık Atak Sayısı, (Ort±SS)	2±1.2	

KOAH ile kontrol grubu arasında toplam akciğer kapasitesi (sırasıyla; 4972 ± 1564 ml ve 4453 ± 1556 ml) ve toplam akciğer hacminin ortalama yoğunluğu (sırasıyla; 817 ± 47 ml ve 798 ± 44 ml) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı ($p>0,05$).

KOAH grubunda amfizem hacmi ve amfizem yüzdesi, kontrol grubundan anlamli olarak fazla iken ($p<0,001$), gruplar arasında amfizem yoğunluğu ortalamaları açısından anlamli fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda akciğer amfizem hacmi değerleri

	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	P
Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	414,2 ml	142,7	<0,001
	Kontrol	20	60,6 ml	19,3	
Amfizem Yüzdesi (%)	Hasta	104	7,3	3,6	<0,001
	Kontrol	20	1,2	0,9	
Amfizem Yoğunluğu Ortalaması HU	Hasta	104	966,1	13,0	0,522
	Kontrol	20	969,8	5,2	

KOAH grubunda sağ ve sol akciğer amfizem hacimleri, kontrol grubundan anlamli olarak fazla bulundu ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol akciğer toplam hacimleri ve bronş duvar kalınlıkları değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda akciğer hacimleri (Sağ ve sol akciğer

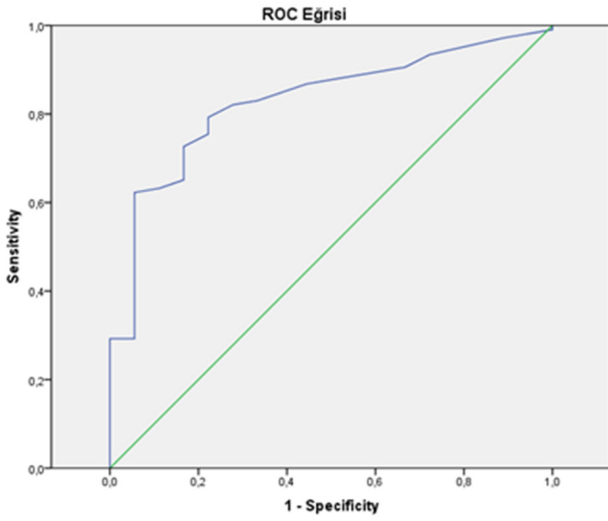
	Grup	N	Ortalama	Std. Sapma	P
Sağ Akciğer Toplam Hacim (ml)	Hasta	104	2642,0 ml	785,4	0,264
	Kontrol	20	2346,6 ml	803,1	
Sağ Akciğer Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	205,8 ml	103,3	<0,001
	Kontrol	20	31,4 ml	17,0	
Sol Akciğer Toplam Hacim (ml)	Hasta	104	2355,7 ml	854,8	0,292
	Kontrol	20	2037,3 ml	902,2	
Sol Akciğer Amfizem Hacmi (ml)	Hasta	104	210,3 ml	123,8	<0,001
	Kontrol	20	29,3 ml	13,6	
Bronş Duvar Kalınlığı (mm)	Hasta	104	2,0 mm	0,6	0,724
	Kontrol	20	2,0 mm	0,6	

Değerlendirmeye alınan parametreler ile amfizem yüzdesi arasında negatif korelasyon izlenirken ($p<0,05$), ortalama amfizem hacmi değeri ile spirometri parametrelerinden sadece FVC ve PEF değerleri arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$). Ortalama amfizem hacmi değeri ile FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri arasında negatif korelasyon var iken, bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p>0,05$). Bronş duvar kalınlığı ile FEV1/FVC değeri arasında negatif korelasyon var iken ($r=-0,214$) ($p=0,014$), bronş duvar kalınlığı ile diğer spirometri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamli korelasyon bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Spirometri değerleri ile amfizem hacimleri ve bronş duvar kalınlığı değerleri arasındaki korelasyon

Spirometri Değerleri	N	BT Parametreleri					
		Amfizem Yüzdesi		Ortalama Amfizem Hacmi		Bronş Duvar Kalınlığı	
		r	P	r	P	r	P
FEV1	124	-0,378	<0,001	-0,166	0,066	-0,083	0,365
FVC	124	-0,187	0,037	-0,201	0,025	-0,026	0,775
FEV1/FVC	124	-0,539	<0,001	-0,006	0,943	-0,214	0,014
FEF25-75	124	-0,416	<0,001	-0,141	0,118	-0,109	0,235
PEF	124	-0,277	0,002	-0,188	0,036	-0,068	0,460

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda amfizem yüzdesinin, FEV1/FVC değerinin %70 altında olmasını öngörmede tanısal değeri olduğu görüldü (Eğri Altında Kalan Alan: 0,829, %95 GA: 0,739-0,919, $p < 0,001$) (Şekil 1).



Şekil 1. FEV1/FVC değişkeninin %70'in altında olma durumu ve amfizem yüzdesi değişkeni ile elde edilen ROC eğrisi (Eğri altında kalan alan: 0,829, %95 GA:0,739-0,919, $p < 0,001$)

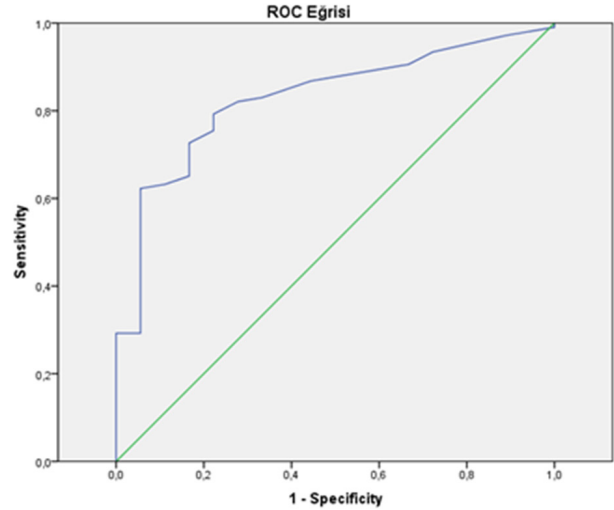
Yapılan ROC analizinden elde edilen amfizem yüzdesi için birinci eşik değer %0,85 olup, bu sınırın FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %79,2, özgüllüğü %77,8 olarak bulundu. Amfizem yüzdesi için elde edilen ikinci eşik değer %2,1 olup, bu sınırın FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, özgüllüğü %94,4 olarak bulundu. Birinci eşik noktası için (%0,85) pozitif prediktif değer %95,5 iken, ikinci eşik noktası için (%2,1) pozitif prediktif değer %98,5 olarak saptandı (Tablo 6). Bu nedenle çalışmada Amfizem Yüzde Eşik Değerini %2,1 olarak seçildi.

Tablo 6. Amfizem yüzdesi ve FEV1/FVC değeri arasında yapılan ROC analizinden elde edilen eşik değerler

Amfizem Yüzdesi Eşik Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)	Negatif Prediktif Değer (%)
%0,85	79,2	77,8	95,5	38,9
%2,1	62,3	94,4	98,5	29,8

ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda bronş duvar kalınlığı değerlerinin, FEV1/FVC değerinin %70 altında olmasını öngörmede tanısal değeri olmadığı görüldü (Eğri Altında Kalan Alan: 0,551, %95 GA: 0,415-0,687, $p = 0,494$) (Şekil 2). Bu nedenle çalışmada bronş duvarı kalınlığı için herhangi bir eşik değer saptanamamıştır.

Bu eşik değerlere göre çalışmamızda hasta grubunun içinde amfizem baskın fenotipli olarak saptanan hasta sayısı 65 (%62,5) idi. Çalışma grubunda amfizem olmayan 39 (%37,5) hasta, kronik bronşit olarak kabul edildi. Kontrol grubunda 2 olgunun (%10) amfizem için belirlenen eşik değerini aşmış olduğu görüldü.



Şekil 2. FEV1/FVC değişkeninin %70'in altında olma durumu ve bronş duvar kalınlığı değişkeni ile elde edilen ROC eğrisi (Eğri altında kalan alan: 0,551, %95 GA:0,415-0,687, $p = 0,494$)

Amfizem ve kronik bronşit olguları arasında yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, mortalite ve VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$)

Amfizem ve kronik bronşit olan hastalar arasında FVC, mMRC dispne skalası, yıllık atak sayısı ve CAT Skoru değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri amfizem fenotipinde kronik bronşite göre daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Tüm olgular içerisinde amfizem, kronik bronşit ve kontrol gruplarının bronş duvar kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,625$).

TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda kantitatif BT bulguları ile fonksiyonel ve klinik bulguların korelasyonu değerlendirilerek radyolojik fenotip belirlenmesi amaçlanan bu çalışmada Toraks BT'de amfizem hacmi için eşik değerin %2,1 olması, spirometride FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, özgüllüğü %94,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kantitatif BT'de amfizem ve kronik bronşit varlığının fonksiyonel değerlendirme sonuçlarını öngördüğü ancak, yıllık atak sayısı ve semptom skorları açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir.

Amfizem FEV1 azalmasından çok gaz değişimi anormallikleriyle bağlantılıdır. Özellikle hastalığın ağırlaştığı aşamalarda alveollerin küçük hava yollarına tutunma noktaları tahrip oldukça gaz değişim anormallikleri belirginleşir. Tilen ve arkadaşlarının yaptığı, sigara içenlerde klinik semptomlar ortaya çıkmadan amfizematöz lezyonları Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) ile bulabilmeyi amaçlayan çalışmada, sigara içen 57 olgu amfizemi olan ($n = 25$) ve amfizemi olmayan ($n = 32$) olarak iki gruba ayrılarak akciğer fonksiyonları ile ilişkileri incelenmiştir. Amfizemi olan grupta ortalama FEV1 değeri

%94±18 iken, kronik bronşit grubunda ortalama FEV1 değeri %94±17 bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (10). Ayrıca Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşiti olan KOAH grubunda FEV1 değeri ortalaması %56,5±18, FVC değeri ortalaması %128±20, FEV1/ FVC değeri ortalaması %46,5±13 olarak saptanmıştır (11). Bizim çalışmamızdaki kronik bronşit grubunda ise, FEV1 değeri ortalaması %62,7±18,7, FVC değeri ortalaması %78,1±19,3, FEV1/ FVC değeri ortalaması %62,6±7,2, FEF25-75 değeri ortalaması %31,4±12,4 olarak bulundu.

Burgel ve arkadaşları 322 KOAH'lı olguyu; genç bireylerde ağır baskın veya çok ağır solunum hastalığı (fenotip 1), yaşlı bireylerde hafif hava akımı kısıtlılığı, hafif semptomlar ve yaşa bağlı hafif komorbiditeler (fenotip 2), genç bireylerde hafif hava akımı kısıtlılığı, ancak birkaç komorbidite ve hafif semptomlar (fenotip 3), yaşlı bireylerde şiddetli hava akımı kısıtlanması ve en azından major komorbiditlere atfedilen orta veya şiddetli belirtiler (fenotip 4) olarak dört gruba ayırıp değerlendirmişlerdir. Bu grupların mMRC dispne skalası ortalaması sırasıyla 3.0 (2.0–4.0), 1.0 (0.0–1.0), 1.0 (1.0–2.0) ve 3.0 (2.0–3.0) olarak saptanmıştır. Fenotip 3'e göre Fenotip 4'ün mMRC dispne skalası ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (12). Ayrıca Han, Kazerooni ve arkadaşlarının çalışmasında amfizem ile kronik bronşit predominant olgular karşılaştırılmış, ortalama mMRC dispne skalası değerleri sırasıyla 2.8±1.2 ve 2.2±1.3 bulunmuştur. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,001). Bizim çalışmamızda amfizem ve kronik bronşit olan hastalar arasında mMRC dispne skalası değeri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (13).

Tylen ve arkadaşlarının sigara kullanan, ortalama 60 yaşında olan gönüllüler ile yaptığı bir çalışmada YÇBT bulguları ile SFT değerleri karşılaştırılmış. YÇBT ile en iyi korelasyon gösteren spirometri parametresinin FEF25-75 olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda spirometri değerlerinden, YÇBT'deki amfizem yüzdesi ile en yüksek negatif korelasyon gösteren parametre FEV1/FVC idi. Bunu FEF 25-75 ve FEV1 izliyordu. Bununla birlikte her bir olguya uygulanan BT çekim yönteminin aynı olmaması, Tylen ve arkadaşlarının çalışmasında her bir olguya YÇBT yapılması, saptanan korelasyon ile çalışmamızdaki korelasyon farklılığına neden olmuş olabilir.

Boschetto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde YÇBT'deki amfizem skoru ile FEV1/ FVC ve FEV1 değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (14). BT'de havayolu boyutları, akciğer fonksiyonu ile korelasyon göstermekle birlikte semptomlarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca proksimal hava yolu duvar kalınlaşması, akciğer fonksiyonu ile ters ilişkili ve aynı zamanda alevlenme sıklığı ile ilişkilidir (15). ECLIPSE kohort çalışmasında FEV1 azalması, sigara içme ve alevlenme sıklığı ile ilişkili iken, yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerle alakalı bulunmamıştır. Aynı zamanda

tedavide kullanılan bronkodilatatör cevabı, akciğer fonksiyonlarının azalması ve BT'de saptanan amfizem yüzdesi ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmalar göstermiş ki amfizem; bronkodilatatör cevabı, alevlenme sıklığı ve akciğer fonksiyonlarının azalması için belirleyicidir (16).

Çalışmamızdaki olgularda, FEV1/FVC değeri ile bronş duvar kalınlığı arasında negatif korelasyon izlendi. Diğer spirometri değerleri (FEV1, FVC, FEF 25-75, PEF) ile YÇBT'de ölçülen bronş duvar kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda bronş duvar kalınlığı değerlerinin, FEV1/FVC değerinin %70'in altında olmasını öngörmeye tanınal değeri olmadığı görülmüştür. Buna ek olarak Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında kronik bronşitli KOAH olgularının, kronik bronşit olmayan KOAH'lı hastalara göre daha kalın hava yolu duvarlarının olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda KOAH'ın radyolojik fenotiplerinin belirlenmesi amaçlandığı için kronik bronşit tanımlanmasında önceki çalışmalardan farklı olarak görsel skorlama yapılmadan direk bronş çapı ölçümleriyle bir cut-off belirlenmeye çalışılmıştır. Ancak kronik bronşit tanımı için anlamlı bir eşik değer saptanamamıştır.

Bir meta analiz çalışmasında inspiratuar BT'de ortalama amfizem hacmi yüzdesi ile FEV1/FVC değeri arasında negatif korelasyon gösterilmiş (r=-0,65, p<0,001), ekspiratuar BT'de de ortalama amfizem hacmi yüzdesi ile FEV1/ FVC değeri arasında negatif yönde yüksek korelasyon (r=-0,69, p<0,001) saptanmıştır (17). Bizim olgularımızda ise FEV1/ FVC değeri ile BT'de amfizem yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r=-0,539, p<0,001).

Heussel ve arkadaşlarının çalışmasında KOAH'lılarda akciğer hacmi ortalama değeri 7200 ml, bunun yanı sıra amfizem hacmi ortanca değeri 3200 ml olarak bulunmuştur (18). Çalışmamızdaki toplam akciğer kapasitesi ve amfizem hacminin literatüre göre düşük olmasının nedeni çalışmamızdaki ağır KOAH'lıların sayısının fazla olmasından ve BT çekim tekniklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Literatürde ilk defa bakılan sağ ve sol akciğer amfizem hacimleri ortalama değerleri ise sırasıyla 205,8±103,3 ml ve 210,3±123,8 ml olup kontrol grupları ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

Çalışmamızda amfizem yoğunluğu ortalaması literatür ile benzer olup, Orlandi ve arkadaşlarının çalışmasında amfizem yoğunluğu ortalaması -882,05 HU saptanmıştır (15). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise amfizem yoğunluğu ortalaması inspirasyonda -880±33 HU, ekspirasyonda -840±40 HU olarak bulunmuştur. Ayrıca Heussel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KOAH'lılarda amfizem yoğunluğu ortalaması -877 HU olarak saptanmıştır (18,19).

Bafadhel ve arkadaşlarının 75 KOAH'lı olguda görsel skorlama yöntemiyle yaptığı çalışmada amfizemli olan

bireylerin FEV1 değerleri ortalaması %43, bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olup da amfizem olmayan olgularda FEV1 değerleri ortalaması %59, amfizemle beraber bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olan olgularda FEV1 değerleri ortalaması %37 olarak bulunmuş ve bu grupların FEV1 değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,01). Bununla beraber amfizemli olan bireylerin FEV1/FVC değerleri ortalaması %42, bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olup da amfizem olmayan olgularda FEV1/FVC değerleri ortalaması %56, amfizemle beraber bronşit ve/veya duvar kalınlaşması olan olgularda FEV1/FVC değerleri ortalaması %44 olarak bulunmuş ve bu grupların FEV1/FVC değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p<0,05). Ayrıca, tek başına bronşial duvar kalınlığı varlığı seyrek ise, KOAH'lı hastalarda amfizem, bronşit ve bronşial duvar kalınlığının radyolojik kanıtlarında örtüşme olduğu gösterilmiştir (20). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde amfizemli hastaların FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri kronik bronşitli hastalarinkinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda amfizem baskın fenotipli olan olgularda spirometri değerleri kronik bronşit baskın fenotipi olanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Kronik bronşit kabul edilen grubun FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri amfizem grubundan anlamlı derecede yüksek olması, çalışmaya alınan kronik bronşitli hastaların havayolu obstrüksiyon parametrelerinin nispeten düşük olması nedeni ile bronş duvar kalınlığı için bir eşik değer saptanamamış olabilir. Grydeland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada amfizem ve hava yolu duvar kalınlığını değerlendiren BT ölçümlerinin birbirinden bağımsız olarak solunum semptomları olduğu rapor edilen hastalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bunun yanısıra Han, Kazerooni ve arkadaşlarının çalışmasında hava yolu duvar kalınlığı ve amfizemi değerlendiren kantitatif BT ölçümleri KOAH'lı hastalarda alevlenme sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda, amfizem ve kronik bronşit fenotipli olgularda, FVC, mMRC dispne skalası, yıllık atak Sayısı ve CAT Skoru arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Çalışma retrospektif olduğu için olguların veri tabanındaki BT'lerinden yararlanılmıştır. Bu nedenle çalışmaya alınan hastaların BT çekim teknikleri homojen değildi. Çalışmadaki hasta sayısı 104 ile sınırlı idi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda kantitatif BT ile amfizem ve kronik bronşit tanımlaması ve bu bulguların fonksiyonel ve klinik korelasyonunu netleştirmek için daha geniş kohortlarla yapılacak çalışmalar yararlı olacaktır.

Sonuç olarak; bu çalışmada KOAH'lı hastalarda kantitatif BT bulguları ile fonksiyonel ve klinik bulguların korelasyonu değerlendirilerek radyolojik fenotip belirlenmesi amaçlanmıştır. Toraks BT'de amfizem hacmi için eşik değerin %2,1 olması, spirometride FEV1/FVC'nin %70 altında olma durumunu tahmin etmedeki duyarlılığı %62,3, özgülüğü %94,4 olarak bulunmuştur. Kronik

obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda toraks BT'de kronik bronşit varlığını objektif olarak tanımlamak için daha fazla sayıda hasta içeren ileri araştırmalara gerek vardır. Çalışmamızda kantitatif BT'de amfizem ve kronik bronşit varlığının fonksiyonel değerlendirme sonuçlarını öngördüğü (amfizem varlığı FEF25-75, FEV1/FVC, FEV1) ancak, yıllık atak sayısı ve semptom skorları açısından belirleyici olmadığı izlenmiştir.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarımı: SAB, GKA, MG. Veri Toplama: SAB, EEA, EB. Veri Analizi /Yorumlama: SG, ET. Yazı Taslağı: SAB, EEA, SG, MG. İçeriğin Eleştirel İncelemesi: GKA, EEA, EB, SG, ET, MG. Son Onay ve Sorumluluk: SAB, MG. Malzeme ve teknik destek: SAB, GKA. Süpervizyon: MG.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):598-604.
2. Altın R. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Klinik Özellikler. *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi.* 2003;1:13-17.
3. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(3):86-98.
4. Sakai N, Mishima M, Nishimura K et al. An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest.* 1994;106:1319-1325.
5. Lakadamyalı H, Alpar S, Lakadamyalı h, Ertürk H, Kurt B. Kronik Ostrüktif Akciğer Hastalığında Yüksek rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi Bulguları ile Solunum Fonksiyon Testleri Arasındaki Korelasyon. *Toraks Dergisi.* 2006;7(1):17-22.
6. GOLD Committee. Global Strategy for the diagnosis management and prevention of COPD-revised 2013, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. <http://www.goldcopd.org/guidelines-globalstrategy-for-diagnosis-management.html>
7. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54:581-586
8. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34:648-654.
9. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. Recommendations communes de l'ATS et de l'ERS sur les expirations

- fonctionnelles respiratoires (Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing). *Rev Mal Respir.* 2007;24(3 Pt 2):2S11-4
10. Tylén U, Boijssen M, Ekberg-Jansson A, Bake B, Lofdahl CG. Emphysematous lesions and lung function in healthy smokers 60 years of age. *Respir Med.* 2000;94(1):38-43.
 11. Orlandi I, Moroni C, Camiciottoli G, Bartolucci M, Pistolesi M, Villari N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: thin-section CT measurement of airway wall thickness and lung attenuation. *Radiology.* 2005;234(2):604-610.
 12. Burgel P-R et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J.* 2010;36:531-539.
 13. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene Study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011;261(1):274-282.
 14. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerini L, et al. Association between markers of emphysema and more severe obstructive chronic pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:1037-1042.
 15. Barker BL and Brightling CE. Phenotyping the heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Science.* 2013;124:371-387.
 16. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):627-634.
 17. Xie X, PA de Jong, Oudkerk M, Vliegenthart R, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis *Eur Radiol.* 2012;22:2085-2093.
 18. Heussel CP, Herth FJF, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function test and normal values. *Eur Radiol.* 2009;19: 2391-2402.
 19. Lee YK, Oh YM, Lee JH, Kim EK. Quantitative Assessment of Emphysema, Air Trapping, and Airway Thickening on Computed Tomography. *Lung.* 2008;186:157-165.
 20. Bafadhel M, Umar I, BSc et al. The Role of CT Scanning in Multidimensional Phenotyping of COPD. *Chest/140/3/September, 2011.*
 21. Grydeland TB, Dirksen A, Coxson OH, Eagan TM, Thorsen E, Pillia SG, et al. Quantitative computed tomography measures of emphysema and airway wall thickness are related to respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):353-359.

The frequency of coexistent cardio-metabolic diseases in COVID-19 patients and their effects on clinical outcomes

COVID-19 hastalarında eşlik eden kardiyometabolik hastalık sıklıkları ve klinik sonuçları üzerine etkileri

Mehmet Uzunlulu¹, Haluk Vahaplı², Ayşe Naciye Erbakan¹, Ummugulsum Durak¹, Lutfullah Castur³, Onur Incealtın³, Ozlem Aydın²

¹Istanbul Medeniyet University, Goztepe Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

²Istanbul Medeniyet University, Goztepe Education and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey

³Istanbul Medeniyet University, Goztepe Education and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Istanbul, Turkey

Correspondence: Ayşe Naciye Erbakan
Istanbul Medeniyet University, Goztepe Education and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey
e-mail: erbakan553@hotmail.com

ORCID ID:

MU 0000-0001-8754-1069

HV 0000-0001-8217-1767

ANE 0000-0002-9047-6808

UD 0000-0002-8475-6918

LC 0000-0003-3908-6780

OI 0000-0001-6335-674X

OA 0000-0003-0398-9216

Submitted Date: 21 October 2021, **Accepted Date:** 17 November 2021

SUMMARY

Aim: We aimed to determine the frequency and characteristics of cardio-metabolic comorbidities (CMC) in patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19 disease.

Material and Methods: In this retrospective study, 159 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 with polymerase chain reaction (PCR) were included out of 313 patients hospitalized with suspected COVID-19. CMC frequencies, patients characteristics, duration of hospitalizations, and clinical outcomes (discharge, death, ICU need) were determined.

Results: In COVID-19 patients, the frequencies of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, coronary artery disease, chronic kidney disease, congestive heart failure, and cerebrovascular disease were 39%, 24.5%, 24.5%, 20.1%, 11.9%, 9.4%, and 8.2%, respectively. There were 79 cases (49.1%) with at least 1 CMC and 42 (26.1%) cases with ≥ 3 CMC. The median duration of hospitalization was four days, the mortality rate was 1.3%, and the frequency of ICU need was 2.5%. All CMC frequencies increased significantly with advancing age ($p < 0.05$ for all). Compared to PCR negative cases, the mean duration of hospitalization ($p = 0.001$) was longer, and the frequency of hypertension ($p = 0.008$) was lower in PCR-positive COVID-19 patients.

Conclusion: Cardio-metabolic comorbidity frequencies in hospitalized COVID-19 patients were not higher than COVID-19 PCR negative cases and similar age groups without COVID-19 infection in national epidemiological studies. The presence of multiple CMCs were approximately one of every 4 cases, in all of those who died and in half of those who developed ICU needs, suggests that the coexistence of CMCs rather than their presence alone causes a cumulative risk increase on clinical outcomes associated with COVID-19.

Keywords: COVID-19, cardio-metabolic comorbidity, inpatient

ÖZET

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tanısıyla hastaneye yatan hastalarda kardiyometabolik komorbidite (KMK) sıklıklarının ve özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metodlar: Retrospektif, gözlemsel, klinik çalışmaya COVID-19 şüphesi ile hastaneye yatan 313 hastadan, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile konfirme COVID-19 tanısı olan 159 hasta alındı. KMK sıklıkları, hastaların özellikleri, yatış süreleri ve klinik sonuçları (taburcu, eksitus, YBÜ ihtiyacı) değerlendirildi.

Bulgular: COVID-19 hastalarında; hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve serebrovasküler hastalık sıklıkları sırasıyla; %39, %24,5, %24,5, %20,1, %11,9, %9,4 ve %8,2 idi. En az 1 KMK olan 79 olgu (%49,1), ≥ 3 KMK olan 42 (%26,1) olgu vardı. Medyan yatış süresi dört gün, mortalite sıklığı %1,3, YBÜ ihtiyacı sıklığı %2,5 idi. Yaş arttıkça tüm KMK sıklıklarının anlamlı arttığı görüldü (tümü için $p < 0.05$). PCR negatif olgulara göre PCR pozitif COVID-19 hastalarında ortalama yatış süresi ($p = 0,001$) uzun, hipertansiyon sıklığı ($p = 0,008$) düşüktü.

Sonuç: Hastaneye yatan COVID-19 hastalarında KMK sıklıklarının COVID-19 PCR negatif olgulara ve ulusal epidemiyolojik çalışmalardaki benzer yaş gruplarına göre yüksek bulunmadığı görülmüştür. Bununla birlikte yaklaşık her dört olgudan birinde, eksitus olanların tümünde ve YBÜ ihtiyacı gelişenlerin yarısında çoklu KMK varlığı, KMK'lerin tek başlarına varlıklarından ziyade bir arada bulunmalarının COVID-19 ile ilişkili klinik sonuçları üzerinde kümülatif bir risk artışına neden olduklarını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, kardiyometabolik komorbidite, yatan hasta

INTRODUCTION

In retrospective, observational studies, systematic reviews, and meta-analyses, although their frequency varies according to the population, it was shown that underlying cardiovascular disease and/or cardiac risk factors are common and that comorbidities such as hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease, chronic kidney disease (CKD), and cerebrovascular disease (CVD) are associated with increased disease severity and mortality, together with advanced age and male gender in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1-7). In the summary report of the Chinese Center for Disease Control and Prevention, the case-mortality rate was published as 2.3% in 44.672 confirmed COVID-19 cases. However, those with known comorbidities were reported to have much higher rates (10.5% for cardiovascular disease, 7.3% for DM, 7.3% for chronic respiratory disease, 6.3% for HT, and 5.6% for cancer) (8). The COVID-19 pandemic continues globally, and at this stage, increasing the knowledge and sharing of comorbidity characteristics in COVID-19 patients and the management of cardio-metabolic diseases should be among the primary goals. This study aims to determine the frequency of cardio-metabolic comorbid diseases such as HT, DM, coronary artery disease (CAD), congestive heart failure (CHF), hyperlipidemia (HL), CKD, and CVD in patients with COVID-19 infection and to determine whether cardio-metabolic comorbid conditions differ according to age groups, duration of hospitalization and clinical outcomes (discharge, death, and intensive care need).

MATERIAL AND METHODS

In this single-center, retrospective, observational clinical study, 159 patients diagnosed with COVID-19 confirmed by polymerase chain reaction (PCR), out of a total of 313 patients hospitalized with suspected COVID-19 infection in Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital between 21.03.2020 and 30.04.2020, were included consecutively. The trial protocol was approved by the hospital ethics committee (2020/0339) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Inclusion Criteria

Adults (over 18 years old), laboratory confirmation of COVID-19 by real-time PCR, chest computed tomographic (CT) findings meeting the standard for diagnosis of COVID-19.

Exclusion Criteria

Missing data on clinical or laboratory characteristics, patients admitted to the intensive care unit (ICU).

The Primary Endpoint of The Study

Determination of the frequencies of cardio-metabolic comorbid diseases such as HT, DM, CAD, CHF, HL, CKD, and CVD in patients with COVID-19 infection.

The Secondary Endpoint of The Study

Evaluating whether the frequencies of cardio-metabolic comorbidity differ according to age groups, duration of hospitalization, and clinical outcomes (discharge, death, intensive care need).

Study Design

Age and gender characteristics, laboratory, and imaging data (complete blood count, random blood glucose, liver, and renal function, electrolytes, lactate dehydrogenase, ferritin, C reactive protein, procalcitonin, cardiac troponin I, coagulation function, and chest CT scan), clinical outcomes (discharge, death, intensive care need) of the patients who met the inclusion criteria were recorded. Three study researchers independently controlled the study data. In agreement with the WHO guidance, laboratory confirmation for SARS-Cov-2 was defined as a positive result of real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay of nasal and pharyngeal swabs (9). Cardio-metabolic comorbidity definitions were determined by checking the patients' hospital records, clinical and laboratory findings, the drugs they have been used, and drug use reports of the patients for their current comorbidity conditions on the National Medula electronic prescription system (Medula System: <https://medeczane.sgk.gov.tr/doktor/login.jsp>).

The frequency of cardio-metabolic comorbidities in patients with COVID-19 and positive PCR were compared with COVID-19 PCR negative patients and also with the previous prevalence studies of DM, HT, and CKD that had been conducted in Turkey (10-12). It was assessed whether the frequencies of cardio-metabolic comorbidity differed according to age groups, duration of hospitalization, and clinical outcomes (discharge, death, intensive care need).

Statistical Analyses

NCSS (Number Cruncher Statistical System) program was used. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage, minimum, maximum values) were used while evaluating the study data. The Shapiro-Wilk test and graphical analysis tested the compliance of quantitative data to normal distribution. Student t-test was performed to compare normally distributed quantitative variables between two groups, Mann-Whitney U test was used to compare non-normally distributed variables between two groups. Kruskal-Wallis test and Dunn-Bonferroni test were performed to compare more than two groups of quantitative variables that did not show normal distribution. Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, and Fisher-Freeman-Halton exact test were used to compare qualitative data. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

Out of a total of 313 patients hospitalized with suspected COVID-19, 159 patients (87 men, 72 women, mean age: 57.2±16.9 years) with a diagnosis of COVID-19 confirmed by PCR were included in the study.

In PCR confirmed COVID-19 patients, the frequencies of HT, DM, HL, CAD, CKD, CHF and CVD were respectively 39%, 24.5%, 24.5%, 20.1%, 11.9%, 9.4% and 8.2%. There were 79 cases (49.1%) with at least 1 cardio-metabolic comorbidity, 42 (26.1%) cases with ≥3 cardio-metabolic comorbidity, the median duration of hospitalization was 4 days, the frequency of mortality was 1.3% (2 cases),

and the frequency of patients with ICU need was 2.5% (4 cases). When compared with COVID-19 PCR negative cases, mean duration of hospitalization ($p = 0.001$), aspartate aminotransferase (AST) ($p = 0.001$), ferritin ($p = 0.002$), creatine phosphokinase (CPK) ($p = 0.047$) and hemoglobin levels ($p = 0.001$) were high, hypertension frequency ($p = 0.008$), sodium ($p = 0.004$), calcium ($p = 0.001$), leukocyte ($p = 0.001$), platelet ($p = 0.001$) and absolute lymphocyte ($p = 0.005$) levels were low in COVID-19 PCR positive patients (Table 1). The mean age, mean duration of hospitalization, clinical outcomes and cardio-metabolic comorbidity distributions were similar in males compared to females ($p > 0.05$ for all).

Table 1. Clinical characteristics of the cases

	Total (n=313)	PCR confirmed COVID-19 patients (n=159)	PCR negative patients (n=154)	P
Age (Mean±SD)	58.49±16,91	57.18±16,89	59.85±16.88	0.162
Outcome n (%)				
Died	4 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	1.000
Discharged	302 (96.5)	153 (96.2)	149 (96.8)	
ICU	7 (2.2)	4 (2.5)	3 (1.9)	
Duration of hospitalization (median)	4 (3-6)	4 (3-7)	3 (2-4)	0.001
Comorbidities n (%)				
Hypertension	145 (46.3)	62 (39.0)	83 (53.9)	0.008
Diabetes mellitus	84 (26.8)	39 (24.5)	45 (29.2)	0.349
Coronary artery disease	75 (24.0)	32 (20.1)	43 (27.9)	0.106
Cerebrovascular disease	24 (7.7)	13 (8.2)	11 (7.1)	0.731
Hyperlipidemia	83 (26.5)	39 (24.5)	44 (28.6)	0.418
Chronic kidney disease	39 (12.5)	19 (11.9)	20 (13.0)	0.781
Congestive heart failure	38 (12.1)	15 (9.4)	23 (14.9)	0.136
Laboratory				
Glucose (mg/dL) (median)	109 (98-135)	108 (99-132)	109,5 (97-139)	0.830
Creatinine (mg/dL) (median)	0.84 (0.74-1.08)	0.86 (0.75-1.09)	0.84 (0.72-1.08)	0.267
AST (U/L) (median)	25 (19-37)	27 (22-40.5)	21.5 (16-30)	0.001
ALT (U/L) (median)	21 (15-35)	22 (16-36)	20 (14-32)	0.014
Sodium (mEq/L) (median)	136 (134-138)	136 (134-137)	137 (134-138)	0.004
Potassium (mEq/L) (Mean±SD)	4.19±0.51	4.18±0.48	4.20±0.55	0.727
Calcium (mg/dL) (Medyan)	9 (8-9)	8.75 (8-9)	9 (8.6-9)	0.001
CRP (mg/dL) (median)	3.34 (0.65-8.73)	4.02 (0.89-8.21)	2.85 (0.37-9.26)	0.429
Procalcitonin (≥0.05 ng/mL) n (%)	67 (27.7)	35 (26.9)	32 (28.6)	0.775
LDH (U/L) (median)	257 (213.5-329)	277.5 (216-345)	235.5 (200-307)	0.054
Ferritin (ng/mL) (median)	171.1 (78.1-401.5)	253.8 (115.8-462.66)	76.25 (20.11-125.37)	0.002
CPK (U/L) (median)	87.5 (48-164)	96.5 (54-184)	73 (45.5-154.5)	0.047
Troponin (>34 ng/L) n (%)	26 (9.7)	11 (8.2)	15 (11.2)	0.409
INR (median)	1.03 (0.98-1.12)	1.03 (0.99-1.10)	1.05 (0.98-1.13)	0.487
Leukocyte (10 ³ /uL) (median)	6700 (5000-9100)	6100 (4700-7300)	7900 (5800-12000)	0.001
Haemoglobin (g/dL)(Mean±SD)	12.94±1.84	13.29±1.72	12.59±1.90	0.001
Platelet (10 ³ /uL) (Mean±SD)	206511.48±72245.16	190464.52±63214.26	223093.33±7292.21	0.001
Absolute number of lymphocytes (10 ³ /uL) (median)	1275.3 (966-1814.5)	1188.6 (931-1646.8)	1474.3 (1036-1989.3)	0.005
Lymphopenia (< 800 10 ³ /uL) n (%)	44 (14.4)	24 (15.5)	20 (13.3)	0.593
Imaging				
Positive	287 (91.7)	145 (91.2)	142 (92.2)	0.745
Negative	26 (8.3)	14 (8.8)	12 (7.8)	

PCR: Polymerase chain reaction, **AST:** Aspartate aminotransferase, **ALT:** Alanine aminotransferase, **CRP:** C-reactive protein, **LDH:** Lactate dehydrogenase, **CPK:** Creatine phosphokinase, **INR:** International normalized ratio.

It was observed that the frequency of all cardio-metabolic comorbidity increased significantly ($p < 0.05$ for all) as the age advanced (especially from > 60 years of age) in patients with PCR confirmed COVID-19, and the frequency of HT, DM, and HL decreased in the age group of ≥ 80 years (Table 2). The mean duration of hospitalization did not differ significantly between cardio-metabolic comorbidities (Table 3).

The evaluations of COVID-19 PCR positive cases by the most common comorbidities: In patients with DM compared to the patients without DM; mean age (65.2 ± 14.4 vs. 54.6 ± 16.9 , $p=0.001$), HT (74.4% vs. 27.5%, $p=0.001$), CAD (35.9% vs. 15%, $p=0.005$), HL (61.5% vs. 12.5%, $p=0.001$) and CKD (23.1% vs. 8.3%, $p=0.022$) frequencies; In patients with HT compared to the patients without HT; mean age (69 ± 12.6 vs. 49.6 ± 14.8 , $p=0.001$), DM (46.8% vs. 10.3%, $p=0.001$), CAD (46.8% vs. 3.1%, $p=0.001$), CVD (21% vs. 0%, $p=0.001$), HL (51.6% vs. 7.2%, $p=0.001$), CKD (30.6% vs. 0%, $p=0.001$) and CHF (21% vs. 2.1%, $p=0.001$) frequencies; In patients with CAD compared to the patients without CAD; mean age (70.8 ± 12.1 vs. 53.7 ± 16.2 ,

$p=0.001$), HT (90.6% vs. 26%, $p=0.001$), DM (43.8% vs. 19.7%, $p=0.005$), CVD (28.1% vs. 3.1%, $p=0.001$), HL (65.6% vs. 14.2%, $p=0.001$), CKD (40.6% vs. 4.7%, $p=0.001$) and CHF (34.4% vs. 3.1%, $p=0.001$) frequencies were high, and gender characteristics, mean duration of hospitalization and clinical outcomes were similar ($p > 0.05$ for all).

All those who died and developed ICU need were male. In those who need ICU, median duration of hospitalization ($p=0.001$), and in those who died, CVD ($p=0.004$), CKD ($p=0.019$), C reactive protein levels ($p=0.027$), frequency of procalcitonin elevation ($p = 0.024$), absolute lymphocyte count levels ($p = 0.030$), and frequency of patients with lymphopenia ($p = 0.021$) were higher (Table 4).

Characteristics of patients who died: The mean age was 69 years. Both cases were male. The cause of death was sudden cardiac arrest in one case and sudden respiratory failure in the other. In both cases, DM, HT, CKD, CAD, CVD, and HL were coexistent cardio-metabolic comorbidities, one case also had chronic obstructive pulmonary disease, and the other had the myelodysplastic syndrome.

Table 2. Cardio-metabolic comorbidity distribution of COVID-19 PCR positive cases by age groups

	Age						P
	<40 (N=26)	40-49 (N=28)	50-59 (N=34)	60-69 (N=319)	70-79 (N=23)	≥ 80 (N=17)	
Hypertension; n (%)	2 (7.7)	2 (7.1)	8 (23.5)	17 (54.8)	21 (91.3)	12 (70.6)	0.001
Diabetes mellitus; n (%)	1 (3.8)	4 (14.3)	10 (29.4)	8 (25.8)	10 (43.5)	6 (35.3)	0.018
Coronary artery disease; n (%)	0 (0.0)	1 (3.6)	4 (11.8)	10 (32.3)	8 (34.8)	9 (52.9)	0.001
Cerebrovascular disease; n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.7)	4 (17.4)	6 (35.3)	0.001
Hyperlipidemia; n (%)	0 (0.0)	2 (7.1)	7 (20.6)	14 (45.2)	13 (56.5)	3 (17.6)	0.001
Congestive heart failure; n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (9.7)	5 (21.7)	6 (35.3)	0.001
Chronic kidney disease; n (%)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.9)	7 (30.4)	7 (41.2)	0.001

Table 3. Cardio-metabolic comorbidity distribution of COVID-19 PCR positive cases by the duration of hospitalization

	Mean Duration of Hospitalization (days)	1-5 days (N=100)	>6 days (N=59)	P
Hypertension; n (%)	7.23 \pm 8.07	37 (37.0)	25 (42.4)	0.502
Diabetes mellitus; n (%)	7.31 \pm 8.98	22 (22.0)	17 (28.8)	0.335
Coronary artery disease; n (%)	5.72 \pm 4.80	21 (21.0)	11 (18.6)	0.720
Cerebrovascular disease; n (%)	7,77 \pm 7.97	7 (7.0)	6 (10.2)	0.554
Hyperlipidemia; n (%)	6.72 \pm 8.59	25 (25.0)	14 (23.7)	0.857
Congestive heart failure; n (%)	7.60 \pm 6.41	7 (7.0)	8 (13.6)	0.260
Chronic kidney disease; n (%)	5.90 \pm 5.03	11 (11.0)	8 (13.6)	0.631

Table 4. Clinical characteristics according to clinical outcomes in COVID-Positive Cases

	Discharged (n=153)	ICU need (n=4)	Died (n=2)	P
Age; Median	56 (46-69)	49 (38-64)	69 (68-70)	0.483
Gender n (%)				
Male	81 (52.9)	4 (100.0)	2 (100.0)	0.085
Female	72 (47,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Duration of hospitalization				
Median	4 (3-7)	24 (16.5-40)	2 (2-2)	0.001
Comorbidities n (%)				
Hypertension	58 (37.9)	2 (50.0)	2 (100.0)	0.161
Diabetes mellitus	36 (23.5)	1 (25.0)	2 (100.0)	0.105
Coronary artery disease	30 (19.6)	0 (0.0)	2 (100.0)	0.064
Cerebrovascular disease	10 (6.5)	1 (25.0)	2 (100.0)	0.004
Hyperlipidemia	36 (23.5)	1 (25.0)	2 (100.0)	0.105
Chronic kidney disease	17 (11.1)	0 (0.0)	2 (10.0)	0.019
Congestive heart failure	15 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Laboratory (Median Value)				
Glucose (mg/dL)	107 (98-132)	124 (119-255.5)	165 (129-201)	0.077
Creatinine (mg/dL)	0.87 (0.75-1.09)	0.78 (0.71-0.82)	1.64 (1.64-1.64)	0.156
AST (U/L)	26 (22-40)	42 (30.5-108)	40.5 (35-46)	0.074
ALT (U/L)	22 (16-35)	64,5 (45.5-121)	29.5 (19-40)	0.016
Sodium (mEq/L)	136 (134-137)	135 (133-136.5)	129.5 (129-130)	0.569
Potasyum (mEq/L)	4.1 (3.9-4.4)	4.15 (3.9-4.55)	5.05 (5-5.1)	0.816
Calcium (mg/dL)	8.75 (8-9)	9 (8-9)	8 (8-8)	0.780
CRP (mg/dL)	3.56 (0.83-7.73)	9.55 (7.79-12.26)	16.13 (11.58-20.68)	0.027
Procalcitonin (≥ 0.05) n (%)	31 (25.0)	2 (50.0)	2 (100.0)	0.024
LDH (U/L)	269 (216-339)	523 (503-524)	446.5 (435-458)	0.007
Ferritin (ng/mL)	219.3 (108.6-348.0)	599.6 (498.1-3132.7)	-	0.015
CPK (U/L)	94.5 (54-183.5)	148.5 (77.5-210)	414 (33-795)	0.685
Troponin (>34 ng/L) n (%)	11 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
INR	1.03 (0.98-1.10)	1.04 (0.96-1.10)	1.1 (1.09-1.10)	0.805
White blood cell	6100 (4700-7100)	7650 (6600-12400)	6400 (6100-6700)	0.064
Hemoglobin	13.6 (12.3-14.2)	13.6 (12.9-14.2)	11.5 (10.9-12.1)	0.810
Platelet	182000 (146000-230000)	191500 (159000-324000)	164000 (112000-216000)	0.430
Absolute lymphocyte count	1222 (958.8-1661.4)	858.3 (774.55-931.4)	449.4 (262.3-636.5)	0.030
Absolute lymphocyte count of (< 800) n (%)	21 (14.1)	1 (25.0)	2 (100.0)	0.021
Imaging n (%)				
Positive	139 (90.8)	4 (100.0)	2 (100.0)	1.000
Negative	14 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	

ICU: Intensive care unit, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, CRP: C-reactive protein, LDH: Lactate dehydrogenase, CPK: Creatine phosphokinase, INR: International normalized ratio.

Characteristics of patients who needed ICU: The mean age was 49 years. All of them were male. DM and CVD in one case, HT, DM, and HL in the other case were the coexistent cardio-metabolic comorbidities, and 2 cases had no accompanying comorbidities.

Treatment characteristics used by the patients for comorbid conditions: Of those with hypertension, 31 patients were using angiotensin-converting enzyme inhibitors, 16 patients angiotensin receptor blockers, 23 patients calcium channel blockers, 37 patients beta-blockers, 31 patients thiazide diuretics, and eight patients alpha-blockers; of patients with DM, 32 patients were using oral anti-diabetic medications, 14 patients insulin and 11

patients both oral anti-diabetic medications and insulin; of those with hyperlipidemia 31 patients were using statins, three patients fenofibrate, and three patients both statin and fenofibrate.

DISCUSSION

In this study, the frequencies of cardio-metabolic diseases or risk factors were observed not to be higher in COVID-19 PCR positive patients than COVID-19 PCR negative patients and similar age groups without COVID-19 infection in national epidemiological studies. At the same time, the coexistence of three or more cardio-metabolic diseases or risk factors in one of every four cases suggests that the

clustering of cardio-metabolic comorbidities, as well as advanced age and male gender, have negative effects on mortality and ICU need in these cases.

Increasing data show that cardio-metabolic diseases and other comorbidities are common in SARS-CoV-2 patients and are associated with increased disease severity and mortality. In a retrospective, multicenter cohort study conducted in China, it was shown that comorbidities accompany 48% of the patients, and these patients have DM (19%) and CAD (8%), the most common being HT (30%) (7). In a retrospective series of 393 cases (mean age: 62.2 years, 60% male) who were hospitalized consecutively with a confirmed COVID-19 diagnosis in New York, it was observed that DM was accompanied by 25.2%, HT in 50.1%, and CAD in 13.7% (13). In our study, approximately two-fifths of patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19 had HT, approximately one-quarter had DM or HL, approximately one-fifth had CAD, and approximately one out of every ten patients had CKD or CHF, which seems consistent with the results of other studies. However, whether the frequency of cardio-metabolic comorbid conditions, especially HT or type 2 DM, is high in patients with COVID-19 should be interpreted considering the general population characteristics. Because the prevalence of HT and type 2 DM have increased globally throughout the world, and it is known that their frequency increases in parallel with increasing age groups. In epidemiological studies, the frequency of HT in Turkey was 30%, the frequency of diabetes was 16.5%, and the frequency of CKD was 15.7% (10-12). In our study, although the frequency of patients with HT and DM seems to be slightly higher than the general population, except for CKD, it was not found to be higher when compared with similar age groups in epidemiological studies. On the other hand, when compared with COVID-19 PCR negative cases, the frequency of cardio-metabolic comorbidity except HT was similar, supporting this view.

It is controversial whether each of the cardio-metabolic comorbidities associated with COVID-19 disease, which are known to affect the course and mortality of the disease, is an independent risk factor for mortality alone or whether their coexistence plays a role in the increase in mortality. For example, in a retrospective study reported from China, although the frequency of ICU hospitalization and mortality was higher in patients with COVID-19 with diabetes compared to patients with COVID-19 without diabetes, in multivariate Cox regression analysis, HT, cardiovascular disease, and chronic pulmonary disease were found to be independently associated with in-hospital mortality, and after adjustment, diabetes was not statistically significantly associated with in-hospital mortality (14). In that study, it was reported that advanced age (≥ 70 years) and coexistent HT in diabetic patients were independent risk factors for in-hospital death. In our study, both patients with mortality and half of the patients in need of intensive care consisted of middle-aged male patients

and the fact that they had multiple comorbidities such as DM, HT, CAD, CKD, CVD, and HL suggest that the clustering of cardio-metabolic diseases, rather than the presence of a cardiometabolic risk factor or disease alone, maybe the main factor underlying the poor outcomes in patients with COVID-19. The fact that no significant difference was found between cardio-metabolic comorbidities in terms of gender, duration of hospitalization and clinical outcomes in our study seems to support this finding.

An important finding that drew our attention in our study is that the frequency of HL was detected in approximately one of every four patients. When our data were examined, it was observed that DM and HT coexisted in 30 cases (18.6%), and DM, HT, and HL coexisted in 21 (13%) cases. This finding raises the question of whether a cluster of cardio-metabolic risk factors accompanied by HL with HT and DM, the presence of a possible metabolic syndrome (MetS) will be considered as a risk factor associated with both infection predisposition and cumulatively mortality in COVID-19. The coexistence of DM, HT, and HL in 2 cases who died and 1 case in ICU need supports this idea. MetS is a cluster of cardiometabolic risk factors characterized by hyperglycemia, high blood pressure, abdominal obesity, low HDL cholesterol, and high triglycerides, and it is known that all parameters other than dyslipidemia negatively affect the course of COVID-19. MetS is also a proinflammatory and procoagulant condition, and in this respect, it may increase the tendency for hyper inflammation and cytokine storm syndrome observed in COVID-19 (15,16). Focusing mainly on treating the disease in COVID-19 patients causes the measurement of obesity markers such as waist circumference or body mass index and lipid subgroups to be generally ignored, which seems to be the most critical obstacle to understanding the presence and importance of MetS in COVID-19 patients. The COVID-19 pandemic is continuing, and the role of MetS in COVID-19 physiopathology will be better understood with large-scale studies where obesity parameters and lipid subgroups can be evaluated.

In our study, the high levels of liver enzymes, ferritin and CPK, and low leukocyte, absolute lymphocyte count, sodium, and calcium levels in COVID-19 PCR positive cases, compared to COVID-19 PCR negative cases, seemed compatible with the literature data (17).

Limitations of the study: Because of the retrospective design, although the definition of comorbid conditions was checked from the National Data Tables, the fact that it was based on hospital records, the uncertainty of the duration of comorbidity, the lack of distinction between type 1 and type 2 diabetes, and the fact that patients who were admitted directly to the ICU were not included in the study, except for patients who needed an ICU, constitute the study's limitations.

CONCLUSION

Although the frequency of cardio-metabolic comorbidity was not found to be high in patients hospitalized due to COVID-19 in this study, and in addition to the advanced age and male gender, it was observed that the clustering of cardio-metabolic diseases or risk factors, the presence of possible MetS had negative effects on mortality and ICU need.

Author Contributions: Working Concept/Design: MU, Data Collection: ANE, UD, LC, Data Analysis / Interpretation: HV, OI, OA, Text Draft: MU, Critical Review of Content: MU, HV, ANE, UD, LC, OI, OA, Final Approval and Responsibility: MU, HV, ANE, OI, OA, Material and technical support: UD, LC, Supervision: MU, HV

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

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

REFERENCES

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75(7):1730-41. doi: 10.1111/all.14238.
4. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8(1):e35. eCollection 2020.
5. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
6. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):831-40. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
7. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash D C)* 2020 Apr 19;2020:2402961. doi: 10.34133/2020/2402961.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
9. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance [Internet], 2020. [Cited 28 January 2020] Available from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-eng.pdf?sequence=51&isAllowed=5y>.
10. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Derici U, Arici M, Sindel S, et al; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens* 2016;34:1208-17. doi: 10.1097/HJH.0000000000000901.
11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-9775.
12. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(6):1862-71. doi: 10.1093/ndt/gfq656.
13. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382(24):2372-4. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
14. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care* 2020;43(7):1382-91. doi: 10.2337/dc20-0598.
15. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(5):809-14. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.016.
16. Chocair PR, Neves PDMM, Pereira LVB, Mohrbacher S, Oliveira ES, Nardotto LL, et al. Covid-19 and Metabolic Syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2020;66(7):871-5 doi: 10.1590/1806-9282.66.7.871.
17. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020 Jun 25;58(7):1021-8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.

Severe gonarthrosis without pain and disability: A case report

Ağrısız ve kısıtlılık oluşturmeyan ileri evre gonartroz: Olgu sunumu

Ulku Sur Unal¹, Omer Kays Unal²

¹Zeynep Kamil Family Health Center, Family Medicine Clinic, Istanbul, Turkey

²Maltepe University Faculty of Medicine, Orthopedics and Traumatology Department, Istanbul, Turkey

Correspondence: Omer Kays Unal

Maltepe University Faculty of Medicine, Orthopedics and Traumatology Department, Istanbul, Turkey

e-mail: omerkays@gmail.com

ORCID ID:

USU 0000-0003-4758-4413

OKU 0000-0002-9445-1552

Submitted Date: 19 October 2021, **Accepted Date:** 25 October 2021

SUMMARY

Knee Osteoarthritis (gonarthrosis) is one of the most common causes of chronic pain in the knee area. In gonarthrosis, disruption of type II collagen, cartilage destruction, synovitis, and bone marrow lesions typically cause significant pain. These changes in the knee joint lead to significant limitation of range of motion and gait disturbances over time. With the progression of these symptoms over time, the quality of life of the patient gradually decreases and patients may become in need of care in advanced cases of gonarthrosis. In this report, a case of advanced gonarthrosis without pain and limitation of movement in the knee region is presented.

Keywords: Knee joint, osteoarthritis, pain, stiffness

ÖZET

Diz Osteoartriti (gonartroz), diz bölgesindeki kronik ağrının en yaygın nedenlerinden biridir. Gonartrozda tip II kollajenin bozulması, kıkırdak yıkımı, sinovit ve kemik iliği lezyonları tipik olarak belirgin ağrıya sebep olur. Diz eklemindeki bu değişiklikler, zaman içinde eklem hareket açıklığında önemli kısıtlılıklara ve yürüme bozukluklarına yol açmaktadır. Bu semptomların zamanla ilerlemesi ile hastanın yaşam kalitesi giderek düşmekte ve ileri gonartroz vakalarında hastalar bakıma muhtaç hale gelebilmektedir. Bu yazıda diz bölgesinde ağrısız ve hareket kısıtlılığı olmayan ileri evre gonartroz olgusu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ağrı, diz eklemi, hareket kısıtlılığı, osteoartrit

INTRODUCTION

Knee osteoarthritis, gonarthrosis, is a frequent chronic crippling knee joint disease, especially in the elderly, which causes considerable pain, stiffness, and lower extremities disability that significantly affect the patients' self-independence and quality of life (1,2). Pain is the cardinal symptom of osteoarthritis (OA) and impacts physical function, quality of life, mental health, and health service use (3,4). The main intervention goals are pain reduction and improvement of physical function (5). However, does gonarthrosis always cause pain? We report a case of severe gonarthrosis without pain and disability.

CASE REPORT

A 57-year-old woman presented to our clinic with left ankle pain after ankle sprain, which occurred 3 weeks ago. There were no other complaints. The patient's weight was 104 kg, and her height was 171 cm. BMI was 35.6 (Class II obesity) (6). She did not have any other systemic diseases. Her past medical and family history was unremarkable. She was not taking any medications at the time of admission.

Physical examination revealed that her left knee has 10° extension deficiency. Bilateral knee flexion range was 0-110°, right knee extension was 0°, and left knee extension was -10°. The bilateral knee range of motion (ROM) and patellar tilt test were painless. Crepitus was observed at both knees. We evaluated bilateral knee pain and function with IKDC Score, Knee Injury and Osteoarthritis Score (KOOS), WOMAC Score, Knee Society Score (KSS), Visual Analog Score (VAS) (Table 1) (7-11). Despite a slight decrease in knee function scores, the patient did not have knee pain or disability due to radiologically detected knee osteoarthritis. Additionally, other conditions which could mask the pain sensation such as polyneuropathy or spinal cord pathologies, were not detected. Bilateral bearing knee X-ray was performed and revealed severe chondral degeneration, knee joint space narrowing, osteophyte formation, and subchondral sclerosis.

Table 1. Functional knee scores and pain score

Functional Knee Scores	Score
IKDC Score*	76.1
Knee Injury and Osteoarthritis Score	80.4
WOMAC Score†	79.5
Knee Society Score	77
Visual Analog Score	0

The patient was informed that she had radiologically advanced osteoarthritis in the knee joint. Since the patient had no complaints, no medication was prescribed; however, lifestyle changes and knee ROM exercises were recommended because of radiological detection of knee osteoarthritis in the knee joint.

DISCUSSION

OA is the most common joint disease worldwide that appears to originate in the cartilage and affects the underlying bone, soft tissues, and synovial fluid and is mostly affecting the hand and large weight-bearing joints such as the knee (12,13). As a polymorphic disease with a variety of clinical presentations, OA is challenging to define rigorously. A commonly encountered definition of OA describes "...a heterogeneous group of conditions that leads to joint symptoms and signs which are associated with defective integrity of articular cartilage, in addition to related changes in the underlying bone and at the joint margins" (14). Patients suffering from OA often complain of pain on movement, typically occurring when movement is initiated or when the patient begins to walk. The pain is often described as a dull ache. As OA progresses, the pain becomes continuous, and the functionality of the joint is severely impaired. The main goal of diagnostic evaluation is to demonstrate the presence of OA unequivocally or else to rule it out. A precise diagnosis enables precise treatment. The major elements of the diagnostic evaluation are the history, physical examination, imaging studies, and, in some cases where special questions arise, laboratory testing. X-ray findings are usually sufficient for diagnosis and determining severity. The Kellgren and Lawrence system is a widely used method for classifying the severity of knee OA with X-ray findings (15) (Table 2).

Table 2. The Kellgren and Lawrence osteoarthritis grading system

Grade	Explanation
1	joint space narrowing (less than 3 mm)
2	joint space obliteration
3	minor bone attrition (0-5 mm)
4	moderate bone attrition (5-10 mm)
5	severe bone attrition (more than 10 mm)

According to the Knee OA Criteria of the American College of Rheumatology (9), a person without knee pain cannot be diagnosed with knee osteoarthritis; however, although there was no pain in the presented case, it is considered as grade 4 bilateral gonarthrosis (Kellgren and Lawrence) according to direct radiography findings. (Figure 1).

In many studies in the literature, pain is stated as an invariable component of knee osteoarthritis (16,17). However, some studies reveal a discordance between pain and knee osteoarthritis in a study combining two cohorts. Neogi et al. (18) showed that pain was more correlated with joint space narrowing than with the presence of osteophytes. Another study showed that bone marrow edema and synovitis are structural changes that are closely related to pain. In contrast, osteophytes, bone cysts, and ligament structure changes are not closely associated with OA pain (19).

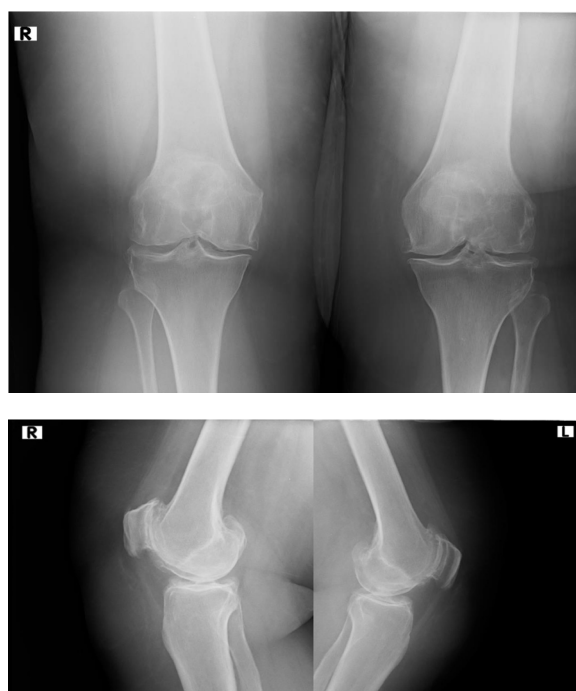


Figure 1. Bearing bilateral knee x-ray

CONCLUSIONS

This case report revealed that severe osteoarthritic findings on X-ray may not always cause the main symptoms of gonarthrosis. Therefore, perhaps we should question the necessity of knee pain for the diagnosis of gonarthrosis. Clinical presentation, physical examination, and imaging need to be evaluated together before diagnosing gonarthrosis and planning a treatment regimen. There is a need for meta-analyses with larger case series on this subject.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Author Contributions: Working Concept/Design: USU, Data Collection: USU, Data Analysis / Interpretation: USU, OKU, Text Draft: USU, OKU, Critical Review of Content: USU, OKU, Final Approval and Responsibility: USU, OKU.

Conflict of Interest: The authors state that there is no conflict of interest regarding this manuscript.

Financial Disclosure: The authors of this study stated that they did not receive any financial support.

REFERENCES

1. Ringdahl E, Pandit S. Treatment of knee osteoarthritis. [Summary for patients in *Am Fam Physician*. 2011 Jun 1;83(11):1294
2. Laroche D, Morisset C, Fortunet C, Gremeaux V, Maillefert JF, Ornetti P. Biomechanical effectiveness of a distraction-rotation knee brace in medial knee osteoarthritis: Preliminary results. *Knee*. 2014 Jun;21(3):710-6.
3. Verbrugge LM, Lepkowski JM, Konkol LL. Levels of disability among U.S. adults with arthritis. *J Gerontol*. 1991 Mar;46(2):71-83
4. Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA. Health-related quality of life among older adults with arthritis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004 Jan 13;2:5.
5. Bennell KL, Hall M, Hinman RS. Osteoarthritis year in review 2015: Rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016 Jan;24(1):58-70.
6. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015 May;50(3):117-128.
7. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)-development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998 Aug;28(2):88-96.
8. McCormack HM, Horne DJL, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med*. 1988 Nov;18(4):1007-19.
9. Peat G, Thomas E, Duncan R, Wood L, Hay E, Croft P. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance in the general population and primary care. *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct;65(10):1363-7.
10. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of The Knee Society clinical rating system. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1989;(248):13-4.
11. Anderson AF, Irrgang JJ, Kocher MS, Mann BJ, Harrast JJ. The International Knee Documentation Committee Subjective Knee Evaluation Form: normative data. *Am J Sports Med*. 2006 Jan;34(1):128-35.
12. Michael J. W., Schlüter-Brust K. U., Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Mar;107(9):152-62.
13. Flugsrud GB, Nordsletten L, Reinholt FP, Risberg MA, Rydevik K, Uhlig T. Artrose. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 2010;130(21):2136-40.
14. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49.
15. Petersson IF, Boegård T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren and Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35- 54 years with chronic knee pain. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997;56(8):493-6.
16. Lanyon P, O'Reilly S, Jones A, Doherty M. Radiographic assessment of symptomatic knee osteoarthritis in the community: definitions and normal joint space. *Ann*

Rheum Dis. 1998 Oct;57(10):595-601.

17. Williams DA, Farrell MJ, Cunningham J, Gracely RH, Ambrose K, Cupps T, et al. Knee pain and radiographic osteoarthritis interact in the prediction of levels of self-reported disability. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug 15;51(4):558-61.

18. Neogi T, Felson D, Niu J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, et al. Association between radiographic features of knee osteoarthritis and pain: Results from two cohort studies. *BMJ.* 2009 Aug 21;339:b2844.

19. L Torres, D D Dunlop, C Peterfy, A Guermazi, P Prasad, K W Hayes, et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 Oct;14(10):1033-40.

Maltepe Tıp Dergisi 2021 yılı içerisinde yayınlanan makalelere katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

Maltepe Tıp Dergisi Editör Kurulu

Thank you for your contribution to the articles published in Maltepe Medical Journal in 2021.

Editorial Board of Maltepe Medical Journal

HAKEM LİSTESİ

*Feride Sinem Akgün
Miruna Ateş
Abdülkadir Aydın
Muhammet Raşit Aydın
Hüseyin Sancar Bozkurt
Sibel Bölükçü
Yıldız Büyükdereli Atadağ
Hilal Cumhuri
Mirza Zafer Dağtaş
Şevin Demir
Ali Duman
Pınar Eker
F. Güllü Ercan Haydar
Semih Güder
Aziz A. Hamidi
Lokman Hızmalı
Ali Kablan
Aslı Karadeniz
Esra Karaman
Ali Hakan Kaya
Sina Mokhtare
Ahmet Öksüz
Belkız Öngen
Zeynep Güneş Özunal
Nesrin Sarıman
Onur Selvi
Mustafa Erinç Sitar
Özgür Şentürk
Zuhal Yeşilbağ
Şükrü Yıldırım
Aziz Yıldırım
Metin Yıldız*