

ISSN 1309-9833  
e-ISSN 1308-0865



# Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 15

Sayı/No: 3

Temmuz/July 2022

#### Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan  
Prof. Dr. Zekiye Melek Küçükataç

#### Editör

Dr. Eylem Teke

#### Alan Editörleri

Dr. Süleyman Erkan Alataş  
Dr. Çağdaş Erdoğan  
Dr. Ebru Nevin Çetin  
Dr. Nida Kaçar  
Dr. Gülfizar Varma  
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir  
Dr. Nuray Akkaya  
Dr. Gamze Gököz Doğu  
Dr. Murat Özban  
Dr. Yavuz Dodurga  
Dr. Bayram Özhan  
Dr. Harun Reşit Güngör  
Dr. Tuğba Sarı  
Dr. Samet Yılmaz  
Dr. Gökhan Ozan Çetin  
Dr. Yusuf Özlülerden  
Dr. Esin Avcı  
Dr. Mert Özen  
Dr. Yeliz Arman Karakaya  
Dr. Başak Ünver Koluman  
Dr. Emrah Egemen  
Dr. Hande Şenol  
Dr. Süleyman Utku Uzun

#### Yabancı Editörler

MD. Dragan Hrnčić  
MD. Fang Yu  
MD. Reza Rahbarghazi  
MD. Kutluay Uluc  
MD. Yordan Yordanov

#### Yayın/ Danışma Kurulu

Dr. Eylem Teke, Pamukkale Üniversitesi, Denizli  
Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli  
Dr. Banu Çelikel Acar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara  
Dr. Murat Bülent Rabuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul  
Dr. Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul  
Dr. Güven Çetin, Bezmialem Vakfı Üniversitesi, İstanbul  
Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul  
Dr. Çiğir Biray Avcı, Ege Üniversitesi, İzmir  
Dr. Nilüfer Kale, İstanbul Bağırcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul  
Dr. Nevzat Uzuner, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir  
Dr. Gülnur Uzuner, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

#### Yayın Koordinatörü

Dr. Eylem Teke

#### Sekreter

Bil.İşl. Kutsal Onaç  
Memur Burcu Ateş

#### İngilizce Redaktör

Öğr.Gör. Ayşe Yavuz

#### Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TR Dizin, Türkiye Atrf Dizini, Türk Medline, SOBIAD, Semantic Scholar, Crossref, EBSCO, Google Scholar, WoldCat, BASE, EuroPub, idealonline, MIAR, DRJI, Dimensions, ResearchBib, Scilit, CiteFactor, OUCI, ResearchBib, PROQUEST tarafından indekslenmektedir.

**Dergi Adı:** Pamukkale Tıp Dergisi  
**Web Adresi:** <https://dergipark.org.tr/tr/pub/patd>  
**Dergi Statüsü:** Hakemli Süreli Yayın  
**Yayınlanma Süresi:** Yılda 4 Sayı  
**ISSN:** 1309-9833 **e-ISSN:** 1308-0865

**Adres:** Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kınıklı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.  
**E-posta:** [tipdergisi@pau.edu.tr](mailto:tipdergisi@pau.edu.tr)  
**Tel:** +902582961619  
**Fax:** +902582961765



## İÇİNDEKİLER - CONTENTS

### Araştırma Makaleleri - Research Articles

- Are hamstring flexibility and ambulation related in Duchenne Muscular Dystrophy?**  
*Duchenne Musküler Distrofi'de hamstring esnekliği ve ambulasyon ilişkili midir?* 425-431  
Lütfiye Akkurt, Güllü Aydın Yağcıoğlu, Numan Bulut, İpek Gürbüz, Aynur Ayşe Karaduman, Öznur Tunca Yılmaz
- Beş yaş altında malnütrisyon tanısı ile üçüncü basamak bir merkezde yatırılarak izlenen olguların değerlendirilmesi** 433-440  
*Evaluation of cases under five years old hospitalized with malnutrition in a tertiary care center*  
Dilek Kaçar, Emine Polat, Pelin Zorlu
- Healthcare workers' musculoskeletal disorders, sleep quality, stress, and fatigue during the COVID-19 pandemic** 441-450  
*Sağlık çalışanlarının COVID-19 sürecinde, kas iskelet sistemi problemleri, uyku kalitesi, algıladıkları stres ve yorgunluğunun değerlendirilmesi*  
Nurcan Erdoğan Kurtaran, Mehmet Kurtaran, Samime Şarlı Gündüz, Levent Öztürk
- Ratlarda deneysel spinal kord yaralanmasında Hesperidin'in nöroprotektif etkisi** 451-459  
*Neuroprotective effect of Hesperidin on experimental spinal cord injury in rats*  
Hasan Ali Aydın, Emrah Keskin
- Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıbbi radyasyon ve radyasyon güvenliği hakkında bilgi düzeyleri** 461-466  
*Pamukkale University Faculty of Medicine students' level of knowledge about medical radiation and radiation safety*  
Vefa Çakmak, Çiğdem Akış, Merve Koç, Betül Güngör, Duygu Tuncel
- The role of eosinopenia in the diagnosis of bacterial infection in children** 467-473  
*Çocuklarda bakteriyel enfeksiyon tanısında eozinopeninin rolü*  
Aysun Ata, Murat Anıl, Mehmet Helvacı
- Atopik dermatit tanılı çocukların aile bireylerinde yaşam ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi** 475-483  
*Evaluation of quality of life and sleep in family members of children with atopic dermatitis*  
Savaş Sarı, Damla Geçkalan Soysal, Ahmet Türkeli
- The effect on postoperative bowel movements of intraoperative drain application during laparoscopic bilateral tubal sterilization** 485-490  
*Laparoskopik bilateral tubal sterilizasyon operasyonu sırasında dren uygulanmasının postoperatif barsak hareketlerine etkisi*  
Buğra Şahin, Gizem Cura Şahin

**Koroner yavaş akım fenomeni olan hastalarda plazma aterojenik indeksinin incelenmesi**

*Evaluation of plasma atherogenic index in patients with coronary slow flow phenomenon* 491-498

Mehmet Koray Adalı, İpek Büber, Anıl Türköz, Ayşen Til

**Does the plasma vitamin D level affect the severity of infection in COVID-19 patients of different age groups?**

*Plazma D vitamini düzeyi farklı yaş gruplarındaki COVID-19 hastalarında enfeksiyonun şiddetini etkiler mi?* 499-512

Dilek Güvenç, Aynur Atilla, Bahattin Avcı, Vedide Rezan Uslu, Sedat Gökmen, Fatih Temoçin, Tuba Kuruoğlu

**Renin-anjiyotensin sistem blokleri kullanan hipertansif hastalarda D vitamini düzeylerinin kan basıncı regülasyonu ile ilişkisi**

*The relationship of vitamin D levels with blood pressure regulation in hypertensive patients using renin-angiotensin system blocker* 513-520

Saadet Avunduk, Halil Tanrıverdi, İpek Büber

**Sedanter, sağlıklı genç erkek bireylerde akut tüm vücut titreşim egzersizinin serum irisin seviyelerine etkileri**

*The effects of acute whole-body vibration exercise on serum irisin levels in sedentary, healthy, young males* 521-529

Mukaddes Mergen Dalyanoğlu, Emine Kılıç Toprak, Fatma Ünver, Yasin Özdemir, Ebru Tekin, Z.Melek Bor Küçükkatay

**Evaluation of pediatric patients with Human Herpes Virus-6 and/or Human Herpes Virus-7 detected in cerebrospinal fluid: a single center experience**

*Beyin omurilik sıvısında Human Herpes Virus-6 ve/veya Human Herpes Virus-7 saptanan çocuk hastaların değerlendirilmesi-tek merkez deneyimi* 531-538

Dicle Şener Okur, Ümran Pota, Olcay Güngör, Sedef Zeliha Öner

**Investigation of neuraminidase 1 gene association in Henoch-Schönlein Purpura (HSP) with renal involvement**

*Henoch Schönlein purpura vaskülitinde nöraminidaz-1 geni ile böbrek tutulumunun ilişkisi* 539-546

Nezihe Bilge Yılmaz, Pelin Ertan, Selçuk Yüksel, Nalan Neşe, Gönül Dinç Horasan, Afig Hüseyinov Berdeli

**Does MDR1 promoter methylation affect temozolomide resistance? A clinical study in patients with glioblastoma**

*MDR1 promoter metilasyonu temozolomid direncini etkiler mi? Glioblastomlu hastalarda klinik çalışma* 547-554

Yahya Efe Güner, Eyüp Bayatlı, Aslıhan Kurt Kızıdoğan, Derya Gökmen, Veysel Yüksek, Filiz Taşpınar, Bora Tetik, Mehmet Taşpınar, Hasan Çağlar Uğur

**Is it important to give patients verbal-visual information about the operation to improve their psychological functions in coronary artery bypass graft surgery?**

*Koroner arter bypass greft cerrahisinde hastalara işlem hakkında sözel-görsel bilgilendirme yapmak psikolojik fonksiyonlar açısından önemli midir?* 555-562

Osman Zülkif Topak, Ahmet Baltalarlı, Gökhan Önem, Osman İsmail Özdel

<b>Residual stone area greater in obese patients after conventional percutaneous nephrolithotom</b>	563-569
<i>Obez hastalarda perkütan nefrolitotomi sonrası rezidü taş alanı daha büyüktür</i>	
Kemal Öztürk, Metin Gür, Muhammet Bahaettin Ulu, Süleyman Tümer Çalışkan, Ekrem Akdeniz	
<b>Evaluation of knowledge and awareness levels of drugs used in smoking cessation treatment</b>	571-582
<i>Sigara bırakma tedavisinde kullanılan ilaçların bilgi ve farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi</i>	
Mustafa Çam, Ercan Akşit	
<b>Endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisinde intraoperatif bos drenajının post-operatif rinore üzerine etkisi</b>	583-586
<i>The effect of intraoperative CSF drainage on post-operative rhinorrhea in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery</i>	
Emrah Çeltikçi	
<b>Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi acil servisine başvuran pankreatit hastalarının demografik verilerinin analizi ve nötrofil/lenfosit oranı ile sonlanımın ilişkisi</b>	587-593
<i>Analysis of pancreatitis patients admitted to the emergency department of Suleyman Demirel University Hospital, demographic data and relationship of neutrophil/lymphocyte ratio with the outcomes</i>	
Alten Oskay, Abdurrahman Şimşek, Kıvanç Karaman, Hamit Hakan Armağan	
<b>Multisistem inflamatuvar sendromlu çocuklarda hastalık şiddetini etkileyen faktörler</b>	595-602
<i>Factors affecting disease severity of multisystem inflammatory syndrome in children</i>	
Zahide Ekici Tekin, Müge Sezer, Elif Çelikel, Fatma Aydın, Tuba Kurt, Nilüfer Tekgöz, Cüneyt Karagöl, Serkan Coşkun, Melike Mehveş Kaplan, Nimet Öner, Merve Cansu Polat, Aysun Yahşi, Serhat Emeksiz, Banu Çelikel Acar	
<b>The effect of vaginal douching on Pap smear</b>	603-609
<i>Vajinal duşun Pap-smear üzerine etkisi</i>	
Berfin Can Gök, Soner Gök, Selda Demircan Sezer, Ayhan Atıgan	
<b>How has the COVID-19 disease affected patients with kidney stones?</b>	611-618
<i>COVID-19 hastalığı böbrek taşı olan hastaları nasıl etkiledi?</i>	
Mesut Berkan Duran, Samet Şenel, Tuğba İzci Duran, Taha Numan Yıkılmaz, Serdar Toksöz	
<b>Anxiety and depression status of patients with heart failure</b>	619-626
<i>Kalp yetersizliği hastalarında depresyon ve anksiyete</i>	
Özge Özden Tok, Yasin Yılmaz, Ayşe Sakallı Kani, Ezgi İnce Guliyev, Burçak Kılıckıran Avcı, Zerrin Yiğit, İbrahim Balcıoğlu, Zeki Öngen	

---

## Olgu Sunumu - Case Report

---

### **Toksik hepatit düşünülen, tedaviden tanıya gidilen otoimmün hepatit vakası**

*Autoimmune hepatitis case suspected of toxic hepatitis and diagnosed after treatment*

627-629

Ebru Birtük Bozkurt, Halil Yılmaz, Mustafa Çelik, Mustafa Yılmaz

---

## Derleme – Review

---

### **Süt dişlenme döneminde meydana gelen travmatik dental yaralanmaların daimi dişler üzerindeki etkileri**

*Effects of traumatic dental injuries to primary dentition on permanent teeth*

631-639

Arif Bolaca, Yıldırım Erdoğan

## YAZARLARA AÇIKLAMALAR

### Kapsam

**Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.**

**Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.**

*Pamukkale Tıp Dergisi* tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayınlar. Dergi yılda dört sayı olmak üzere üç ayda bir (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir.

Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur.

Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

- 1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurularak, tüm yazarlara imzalatılarak),
- 2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep ttf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

### 1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

- Araştırma makalesi
- Derleme makalesi
- Olgu sunumu
- Editör'e mektup

### 2. Makalenin başlığı

2a. Yazınızın başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: **'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'**

2b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

### 3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 75 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir.

Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede

sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul onay tarih ve sayısı vb.), yazarların makaleye olan katkıları Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

### 4. Yazar isimleri

4a. Yazar isimleri ilk harfleri dışında küçük harflerle yazılmalıdır (örnek: Ayşe Kaya).

4b. Yazar isimleri ve adreslerini olduğu Başlık sayfası ayrı bir dosya halinde yüklenmelidir. Makale ile birlikte yazar ve kurum isimleri görünmemelidir.

### 5. Kurum isimleri

**Çalıştığımız kurumun Tıp Fakültesi ya da hastane mi, Anabilim Dalı (AD) ya da klinik mi olduğu belirtilmelidir.**

### 6. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

### 7. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and methods, Results, Conclusion).

### 8. Anahtar kelimeler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

### 9. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

#### 9a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

#### 9b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

### 9c. Derleme makaleler için;

Giriş

Metin 4000 kelime, 50 kaynak, Tablo ve Resim sayısı en fazla 4 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

### 9d. Editöre Mektup makaleler için;

Giriş

Metin 1000 kelime, 10 kaynak, Tablo ve Resim sayısı 1 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır. (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir.)

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

### 10. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

10a. Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)

10b. Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.

10c. Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.

10d. Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalıdır.

10e. Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "... *Schistosoma haematobium*".

10f. İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. p<0.05. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.

10g. Başka durumlarda da ">", "<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.

10h. Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc"değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.

10i. Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek

eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa

kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.

10j. Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".

10k. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

10l. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

### 11. Metin içerisinde kaynak kullanımı:

11a. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

11b. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

11c. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez ([]) içinde virgül ile ayrılmalı ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].



11d. İki den fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".

11e. Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmasında bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".

11f. Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".

11g. Eğer kullanılan kaynak ikiden fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..." veya "Aybek et al. [7] stated that...".

11h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

## 12. Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onamının alındığı Gereç ve yöntem bölümünde belirtilmelidir. Kaynaklar bölümünden sonra izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

Dergimizde yayınlanacak olan makalelerle ilgili etik uygulamalar TR Dizin TÜBİTAK ULAKBİM, Cahit Arf Bilgi Merkezi tarafından önerilen aşağıdaki kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmektedir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar:

. Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar,

. İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,

. İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,

. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,

. Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar,

Ayrıca;

. Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi,

. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi,

. Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi

Geçmiş yıllarda tamamlanmış çalışma ve tezden üretilen yayınlar için geriye dönük Etik Kurul izni:

2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanılmış, yüksek lisans/doktora çalışmalarından üretilmiş (makalede belirtilmelidir), bir önceki yıl dergiye yayın başvurusunda bulunulmuş, kabul edilmiş ama henüz yayımlanmamış makaleler için geriye dönük etik kurul izni gerekmemektedir. Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar için etik izin:

Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar da bölgelerinde bulunan Etik Kurul'lara başvurabilir ve oradan izin alabilirler.

Ayrıca;

Dergiler "Yayın Etiği", "Araştırma Etiği" ve "Yasal/Özel izin belgesi alınması" ile ilgili kurallara uyduğunu uluslararası standartlara atıf yaparak, hem web sayfasında hem de basılı dergide herbiri için ayrı başlık açarak belirtmelidir.

. Dergilerde yayın etiğine uygunluk konusu sadece yazarların sorumluluğuna bırakılmamalı, dergi yayın etiği konusunda izleneceği yolu açık olarak tanımlanmış olmalıdır.

. Dergimizde yayımlanacak araştırma makalelerinde etik kurul izni ve/veya yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği makalede belirtilmiş olmalıdır. Eğer bu izinlerin alınması gerekli ise, izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

. Çalışma insan ve hayvan deneklerinin kullanımını gerektiriyor ise çalışmanın uluslararası deklarasyon, kılavuz vb. uygun gerçekleştirildiği beyan edilmelidir.

## 13. Yayın Etiği Politikamız

Pamukkale Tıp Dergisi editör, editör yardımcısı ve alan editörleri, Davranış Kuralları ve Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors) ve Committee on Publication Ethics (COPE) 'nin yayınladığı Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) ilkelerine dayanarak etik görev ve sorumluluklarını yerine getirmektedirler.

## 14. Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne;

Türkçe makalelerde: Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.

İngilizce makalelerde: **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors. şeklinde yazılmalıdır.

## 15. Kaynaklar

1. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

2. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

3. Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

4. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,

5. Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

## 16. Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Kaynak bir kitap ise aşağıdakilerden birisi gibi yazılmalıdır. Eğer online bir kitap ise, basılı değil ise erişim adresi ve tarihi ayrıntılı olarak verilmelidir.

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

#### Basılı dergilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

##### 1. Doi olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107.

##### 2. Doi olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

##### Henüz Basılmamış makaleler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. Pediatr Dermatol 2018. <https://doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

##### Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JLL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. BMJ Case Rep 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>
2. Rambon S, Brian J, Aneskievich J. TNIP1 in autoimmune diseases: regulation of toll-like receptor signaling. Immunol Res 2018;2018:3491269. <https://doi.org/10.1155/2018/3491269>
3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 expression leads to increased proliferation of human keratinocytes and severe psoriasis-like conditions in an imiquimod-induced mouse model of dermatitis. Plos One 2015;10:e0127957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üsten sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.

e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.

g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.

ı. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti "-" kullanılmalıdır.

i. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: "166-171.". Lütfen "166-9". "166-69" yazmayınız.

j. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

#### 17. Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku

Shoin, 1969;57-59.

2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

17a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.

17b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.

17c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.

17d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.

17e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

17f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti "-" kullanılmalıdır.

17g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: "914-916."

17h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

#### 18. İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at:

<http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010 (yazarın makalesinin yazım dili Türkçe ise)

Accessed September 14, 2010 (yazarın makalesinin yazım dili İngilizce ise)

#### 19. Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions.

Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

## 20. Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

### Tablolar

- Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır.
- Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- Tablolar, Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

### Resimler ve şekiller

- Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılmış olmalıdır.
- Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
- Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
- Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
- Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- Resim Yazısı:** makalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

**NOT:** Hakem tarafından istenen düzeltmelere 2(iki) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

### İntihal Kontrolü

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, Editörler Kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.



## Duchenne Musküler Distrofi'de hamstring esnekliği ve ambulasyon ilişkili midir?

*Are hamstring flexibility and ambulation related in Duchenne Muscular Dystrophy?*

Lütfiye Akkurt, Güllü Aydın Yağcıoğlu, Numan Bulut, İpek Gürbüz, Aynur Ayşe Karaduman, Öznur Tunca Yılmaz

Gönderilme tarihi:06.07.2021

Kabul tarihi:10.11.2021

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Duchenne Musküler Distrofi (DMD)'li çocuklarda hamstring esnekliği ile ambulasyon arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya yaşları 5 ile 13,5 arasında değişen fonksiyonel seviyeleri Brooke Alt Ekstremité Fonksiyonel Sınıflandırması (BAEFS)'na göre Seviye 1 ve 2 olan 60 DMD tanısı alan çocuk dahil edildi. Çocukların hamstring esnekliği popliteal açısı testi, ambulasyonları ise North Star Ambulasyon Değerlendirme (NSAD) skalası ile değerlendirildi. Hamstring esnekliği ve NSAD'nin parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen çocukların hamstring esnekliği ortalamaları  $53,78^{\circ} \pm 30,32^{\circ}$  ve NSAD skalası ortalaması ise  $24,93 \pm 6,44$  puandı. Hamstring esnekliği ile NSAD skalası arasında negatif yönde, orta kuvvette ilişki bulundu ( $r = -0,544$ ,  $p < 0,001$ ). NSAD alt parametreleri ile hamstring esnekliği arasındaki ilişkiler incelendiğinde ise esneklik ile birçok alt parametre arasında negatif yönde, zayıf-orta kuvvette anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0,05$ ). Ayrıca, BAEFS'na göre Devre 1 ve 2'nin hamstring esnekliği ve NSAD skorunun farklı olduğu bulundu ( $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Hamstring esnekliğinin DMD'li çocukların ambulasyonu için önemli bir faktör olduğu belirlendi. Hamstring esnekliğini artırıcı/koruyucu yaklaşımların erken dönemden itibaren fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarında yer almasının bu hasta grubunda ambulasyonun korunması/geliştirilmesi açısından önemli olduğu düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** Duchenne musküler distrofi, hamstring esnekliği, ambulasyon.

Akkurt L, Aydın Yağcıoğlu G, Bulut N, Gürbüz İ, Karaduman AA, Tunca Yılmaz Ö. Duchenne Musküler Distrofi'de hamstring esnekliği ve ambulasyon ilişkili midir? Pam Tıp Derg 2022;15:425-431.

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the relationship between hamstring flexibility and ambulation in children with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD).

**Materials and methods:** Sixty children with a diagnosis of DMD between the ages of 5 and 13,5 and whose functional levels were Level 1 and 2 according to the Brooke Lower Extremity Functional Classification (BLEFC) were included in the study. The hamstring flexibility of the children was evaluated with the popliteal angle test and their ambulation with the North Star Ambulation Assessment (NSAA) scale. The relationship between hamstring flexibility and parameters of NSAA was evaluated with Spearman correlation analysis.

**Results:** The mean hamstring flexibility of the children included in the study was  $53.78^{\circ} \pm 30.32^{\circ}$  and the mean of the NSAA scale was  $24.93 \pm 6.44$  points. A negative, moderate correlation was found between the hamstring flexibility and NSAA ( $r = -0.544$ ,  $p < 0.001$ ). When the relationships between NSAA sub-parameters and hamstring flexibility were examined, a significant relationship was found between flexibility and many sub-parameters in a negative direction, weak-moderate strength ( $p < 0.05$ ). In addition, it was found that hamstring flexibility and NSAA score differ between Levels 1 and 2 according to BLEFC ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Hamstring flexibility was determined to be an important factor for ambulation of children with DMD. Inclusion of hamstring flexibility increasing/protective approaches in physiotherapy and rehabilitation programs from the early period was thought to be important in terms of preserving/developing ambulation in this patient group.

Lütfiye Akkurt, Öğr. Gör. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kütahya, Türkiye, e-posta: lutfiye.akkurt@ksbu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-3096-513X) (Sorumlu Yazar)

Güllü Aydın Yağcıoğlu, Arş. Gör. Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye, e-posta: gulluaydin23@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1658-7697)

Numan Bulut, Arş. Gör. Dr. Fzt. Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye, e-posta: nmn60\_90@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5427-1103)

İpek Gürbüz, Doç. Dr. Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye, e-posta: ipekalemardoglu@windowslive.com (https://orcid.org/0000-0001-5556-6608)

Aynur Ayşe Karaduman, Prof. Dr. Lokman Hekim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye, e-posta: ayse.karaduman@lokmanhekim.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-6252-1934)

Öznur Tunca Yılmaz, Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara, Türkiye, e-posta: oznurtunca@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-0855-9541)

**Key words:** Duchenne muscular dystrophy, hamstring flexibility, ambulation.

Akkurt L, Aydın Yagcioglu G, Bulut N, Gurbuz I, Karaduman AA, Tunca Yılmaz O. Are hamstring flexibility and ambulation related in Duchenne Muscular Dystrophy? Pam Med J 2022;15:425-431.

## Giriş

Duchenne Musküler Distrofi (DMD) çocukluk çağıında en sık görülen nöromusküler hastalıktır, insidansı her canlı doğumda 1/3600'dür [1]. Hastalık X kromozomundaki distrofin genindeki herhangi bir mutasyon sonucu oluşur [2]. Ortalama tanı yaşı genellikle semptomların ortaya çıkmaya başladığı 4 yaştır. Hastalığın semptomları ekstremite proksimalinde bilateral kas zayıflığı ile başlar, sonradan ekstremite distali de etkilenir. Ambulasyon kaybı, solunum ve kardiyak problemler zamanla görülür [3].

Ambulasyon, “uygun yardımcı cihazların (protezler, ortezler, bastonlar veya yürüteçler gibi) yardımı ile veya yardımı olmadan, günlük yaşamın mobiliteyle ilgili aktivitelerini güvenli ve yeterli bir şekilde yürütme yeteneği” olarak tanımlanabilir [4]. Ambulasyon skolyoz riski, üst ekstremitenin etkilenmesi, ve yaşam süresini belirleyen ventilasyon desteği ihtiyacı ile ilişkisinden dolayı DMD için önemli bir faktördür [5]. Son yıllarda gelişen tedavi seçenekleri ile uzayan yaşam sürelerine paralel olarak ambulasyonun daha uzun süre devam ettirilmesi ailelerin ve klinisyenlerin en önemli beklentilerindedir. Bu nedenle ambulasyonun devamında etkileyebilecek faktörlerin ortaya konulması gerekmektedir. DMD'de kas kuvveti ve kas kısalıkları gibi faktörlerin ambulasyonu etkilediği bilinmesine rağmen halen farklı parametrelerin ortaya konulmasına ihtiyaç duyulmaktadır [6, 7].

Esneklik ise tam eklem hareket açıklığına ulaşabilme kapasitesidir. Nöromusküler hastalıklarda daha çok kısalıklar üzerinde durulmaktadır [6, 8], ancak esneklik ile özellikle de hamstring ve sırasıyla gastrokinemius, kalça fleksörleri ve TFL esnekliği ile performans arasındaki kuvvetli ilişki önceki çalışmada gösterilmiştir [9]. Literatürde DMD'de esneklik ile performans arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen esneklik ile ambulasyon arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple bu çalışmada öncelikli olarak hamstring esnekliğinin ambulasyon ile ilişkisini ve farklı fonksiyonel seviyelerdeki hastalarda hamstring esnekliğinin nasıl değiştiğini belirlemek amaçlandı.

## Gereç ve yöntem

Brooke Alt Ekstremitte Fonksiyonel Skalası'na (BAEFS) göre Devre 1 ve 2 olan 60 DMD'li çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışma; Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Nöromusküler Hastalıklar Ünitesi'nde gerçekleştirildi.

Dahil edilme kriterleri:

- Duchenne Musküler Distrofi tanısı almak
- Fonksiyonel seviyesi BAEFS'e göre Devre 1 ve 2 olmak
- Mental ve kognitif problemi olmamak
- Son 6 ay içinde ortopedik cerrahi geçirmemiş olmak

Dahil edilme kriterlerini sağlamayan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Çocuklar ve ebeveynleri çalışmaya katılmak için bilgilendirilmiş onam formlarını imzaladılar. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

**Brooke Alt Ekstremitte Fonksiyonel Skalası (BAEFS):** BAEFS çocukların fonksiyonel seviyelerini değerlendirmek için kullanılır. Skala, Devre 1 (bağımsız yürüyen ve merdiven çıkabilen) ile Devre 10 (yatağa bağımlı) arasında değişen 10 devreden oluşur [10, 11].

**Hamstring esnekliğinin değerlendirilmesi:** Hamstring esnekliğini değerlendirmek için popliteal açı testi kullanıldı. Popliteal açı testi aktif diz ekstansiyonunu içeren bir testtir. Test iki fizyoterapist ile yapıldı. Test sırasında çocuk yatağa sırtüstü yatar ve birinci fizyoterapist tarafından kalça 90° fleksiyonda pozisyonlanır. Çocuktan aktif olarak alt bacağını ekstansiyona getirmesi istenir. İkinci fizyoterapist açığı ölçmek için gonyometre kullanır. Dizin tam ekstansiyonundan eksik olan açı “popliteal açı” olarak kaydedildi. Diğer kalça ve diz ekstansiyon pozisyonundaydı. Ölçümler üç tekrarlı yapıldı ve en yüksek değer derece

olarak kaydedildi [12, 13]. Hem sol hem de sağ hamstring esnekliği ölçüldü. Sol ve sağ ölçümlerin ortalaması hesaplandı ve sağ-sol ortalama olarak kaydedildi.

**North Star Ambulasyon Değerlendirmesi:** North Star Ambulasyon Değerlendirme (NSAD) skalası 5 yaş ve üzeri ambule DMD'li çocukların ambulasyonunu değerlendirmek için kullanılan temel klinik değerlendirmelerdendir [14]. NSAD, DMD için yüksek geçerliliği ve güvenilirliği olan fonksiyonel bir skaladır. Skala sırtüstü yatmadan koşmaya kadar ambulasyonun her seviyesini değerlendiren 17 bölümden oluşur, bu yönüyle DMD için geçerli bir skaladır [15-18]. Skalada her bölüm 0-2 arasında puanlanır ve total skor 0-34 arasındadır. Ayrıca, skala performansı değerlendiren Gowers ve 10 m koşma bölümlerini içerir [19]. Ayrıca skalanın bazı maddeleri çıkartılarak 3 yaş ve üzeri DMD'li çocuklarda kullanılabilen revize versiyonu da yapılmıştır [17].

### İstatiksel analiz

İstatiksel analiz için SPSS 21.0 versiyonu (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı analizler minimum, maksimum ve ortalama±standart sapma ( $X \pm SS$ ) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Skewness-Kurtosis testi, histogram analizi, Kolmogorov-Smirnov testi ve varyasyon katsayısı ile değerlendirildi. İstatiksel analizde veriler arasındaki ilişkiye bakılırken verilerin her ikisi

de normal dağılım gösterdiğinde Pearson Correlation katsayısı ( $r$ ), verilerden en az bir tanesi bile normal dağılım göstermediğinde ise Spearman Correlation katsayısı ( $r$ ) kullanıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon katsayısı ( $r$ ) kullanıldı. Korelasyon kuvveti sırasıyla çok kuvvetli=0,90-1,00, kuvvetli=0,70-0,89, orta=0,40-0,69, zayıf=0,10-0,39 ve önemsiz=0,00-0,10. Mann-Whitney U testi iki grup arasındaki farkı değerlendirmek için kullanıldı. İstatiksel anlamlılık değeri için  $p < 0,05$  kabul edildi [20]. Örneklem büyüklüğü hesaplanmasında G\*Power kullanılmıştır ve değerlendirilen ilk 30 hasta ile priori güç analizi yaptırılarak %80 güç ve %5 tip 1 hata düzeyi ile 60 hastanın çalışmaya dahil edilmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır [21].

### Bulgular

Çalışmaya toplamda 60 çocuk dahil edildi. Çocuklardan 30'unun fonksiyonel seviyesi Devre 1 iken diğer yarısının Devre 2 olduğu belirlendi. Çocukların demografik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Çocukların hamstring esnekliği  $53,78 \pm 30,32$  derece ve NSAD total skoru  $24,93 \pm 6,43$  idi. Devre 1 ve 2'deki çocukların hamstring esnekliği ve total NSAD skorlarının karşılaştırılması Tablo 2'de gösterildi. Devre 1 ve 2 arasında NSAD ve hamstring esnekliği açısından istatistiksel

**Tablo 1.** Çocukların demografik özellikleri (n=60)

	Brooke 1 (n=30) Ortalama $\pm$ SS	Brooke 2 (n=30) Ortalama $\pm$ SS	Brooke 1 ve 2 (n=60) Min-Maks	Brooke 1 ve 2 (n=60) Ortalama $\pm$ SS	p
Yaş (yıl)	6,9 $\pm$ 1,29	8,99 $\pm$ 1,64	5-13,5	7,94 $\pm$ 1,8	<0,001
Boy (cm)	117,6 $\pm$ 9,64	125,77 $\pm$ 9,21	102-148	121,68 $\pm$ 10,21	0,001
Vücut ağırlığı (kg)	23,4 $\pm$ 6,59	28,76 $\pm$ 8	15-55	26,08 $\pm$ 7,75	0,002

cm: santimetre, kg: kilogram, SS: Standart Sapma

**Tablo 2.** Gruplar arasında total NSAD skoru ve hamstring esnekliğinin karşılaştırılması (n=60)

	Brooke 1 (n=30) Ortalama $\pm$ SS	Brooke 2 (n=30) Ortalama $\pm$ SS	z	p
NSAD (0-34)	29,93 $\pm$ 3,42	19,93 $\pm$ 4,57	-0,6	<0,001**
Hamstring esnekliği (sağ-sol ortalama) (°)	34,7 $\pm$ 13,4	72,86 $\pm$ 30,61	-4,65	<0,001**

NSAD: North Star Ambulasyon Değerlendirmesi, SS: Standart Sapma, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p<0,001$ ). Hamstring esnekliği ve NSAD toplam skoru ve alt parametreleri arasındaki ilişki Tablo 3'te gösterildi. Sonuçlara göre, hamstring esnekliği ile NSAD toplam skoru arasında orta kuvvette, negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Hamstring esnekliği ve NSAD

alt parametrelerinden yürüme, sandalyeden kalkma, sağ/sol ayakla basamak çıkma, sağ/sol ayakla basamak inme, yerden kalkma, topuklar üzerinde durma, zıplama, sağ/sol ayak üzerinde zıplama, koşma arasında zayıf-orta kuvvette, negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ).

**Tablo 3.** Hamstring esnekliği ile NSAD parametreleri arasındaki ilişki (n=60)

	Hamstring esnekliği (sağ-sol ortalama)	
	<b>r</b>	<b>p</b>
1. Ayakta durma	-0,232	0,075
2. Yürüme	<b>-0,369</b>	<b>0,004**</b>
3. Sandalyeden kalkma	<b>-0,351</b>	<b>0,006**</b>
4. Sağ ayak üzerinde durma	-0,106	0,418
5. Sol ayak üzerinde durma	-0,035	0,790
6. Sağ ayakla basamak çıkma	<b>-0,533</b>	<b>&lt;0,001**</b>
7. Sol ayakla basamak çıkma	<b>-0,613</b>	<b>&lt;0,001**</b>
8. Sağ ayakla basamak inme	<b>-0,404</b>	<b>0,001**</b>
9. Sol ayakla basamak inme	<b>-0,278</b>	<b>0,032*</b>
10. Oturmaya gelme	-0,017	0,898
11. Yerden kalkma	<b>-0,329</b>	<b>0,01*</b>
12. Başını kaldırma	-0,017	0,9
13. Topuklar üzerinde durma	<b>-0,436</b>	<b>&lt;0,001**</b>
14. Zıplama	<b>-0,520</b>	<b>&lt;0,001**</b>
15. Sağ ayak üzerinde zıplama	<b>-0,416</b>	<b>0,001**</b>
16. Sol ayak üzerinde zıplama	<b>-0,430</b>	<b>0,001**</b>
17. Koşma (10 m)	<b>-0,390</b>	<b>0,002**</b>
NSAD total skoru	<b>-0,544</b>	<b>&lt;0,001**</b>

NSAD: North Star Ambulasyon Değerlendirmesi, \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$

## Tartışma

DMD'li çocuklarda hamstring esnekliği ile ambulasyon arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmada erken dönem DMD'li çocuklarda hamstring esnekliğinin ambulasyon ile ilişkili olduğu bulundu. Hamstring esnekliğinin NSAD skalasının parametrelerinden sadece ayakta durma, oturmaya gelme ve başını kaldırma gibi hamstring kas aktivitesine öncelikli ihtiyaç olmayan aktiviteler dışında 17 maddeden 12'si ile ilişkili olduğunun bulunması bu kasın esnekliğinin korunmasının ambulasyon için önemini ortaya koymuştur.

DMD'de ambulasyon kaybı ilerleyici kas zayıflıkları ve bu duruma sekonder

gelişen problemler sonucunda oluşmaktadır. Ambulasyon kaybı hastaların bağımsızlığının azalması ve dolayısıyla günlük yaşam aktivitelerinde bakım verene bağımlılığını artırdığı için hastalar ve aileleri için önemli fiziksel ve psikolojik etkileri olan bir durumdur [22]. Bu sebeple DMD'li çocuklarda ambulasyonun değerlendirildiği bu çalışmada fonksiyonel seviye kötüleştikçe NSAD skalasına göre ambulasyonda yaklaşık 10 puanlık bir kaybın olduğu raporlandı. Bu sonuçların literatürdeki hastalığın doğal seyri üzerine yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu gözlemlendi. Ancak ambulasyondaki ciddi kayıpların kas zayıflığının artış gösterdiği, postüral değişikliklerin daha net izlendiği daha ileri devrelerde olması



beklenirken bu iki devre arasındaki %33'lük düşüş dikkat çekicidir. Hastalığın en erken devresinde ambulasyon puanındaki bu ciddi düşüş yapılacak tüm tedavi yaklaşımları ve fizyoterapi uygulamalarının erken devredeki önemini ve uzun vadede ambulasyon süresinin uzamasında etkili olabileceğini düşündürdü.

Pediyatrik hastalık gruplarında ambulasyonu değerlendirmenin yanı sıra ambulasyonu etkileyen faktörlerin belirlenmesi de bir o kadar önemlidir. Hamstring esnekliğinin performans üzerine etkisi serebral palsi, generalize eklem hipermobilitesi olan çocuklar, sporcular gibi birçok popülasyonda gösterilmiştir. Serebral palside esnekliğin sıralama performansı üzerinde etkisi olduğu bulunmuştur [23]. Generalize eklem hipermobilitesi olan çocuklarda ise hamstring esnekliğinin çeviklik ve dikey sıçrama performansını artırdığı bulunmuştur [24]. Sporcularda yapılan bir çalışmada ise daha az hamstring esnekliği olan sporcuların %30 daha fazla yaralanma riskine sahip olduğu ve performanslarının daha düşük olduğu bulunmuştur [25]. DMD'de de hamstring esnekliğinin fonksiyonel performans üzerine etkisi araştırılmış ve önemli ölçüde etkilediği bildirilmiştir [9].

DMD'de kas kısalıkları ve kas kuvveti gibi parametrelerin hastalığın ilerleyici özelliği nedeni ile ileri devrelerde olumsuz etkilendiği bilinmesine rağmen bu hastalarda esnekliğin değişimi ile ilgili bilgiler limitlidir. Çalışmamızda DMD'li çocuklarda Devre 1 ve 2 arasında yaklaşık hamstring esneklik kaybının 2 kat artış gösterdiği belirlendi. DMD için erken devre olarak kabul edilen ve henüz fonksiyonel kayıpların belirgin olmadığı bu dönemde hamstring esnekliğindeki bu önemli değişimi klinisyenler için ambulasyonu etkileyen önemli bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle DMD'de esnekliğin ve özellikle de hamstring esnekliğinin erken dönemlerden itibaren değerlendirilmesi ve tedavi edilmesinin önemli olduğu düşünülmüştür.

DMD'de ambulasyonu etkileyen birçok faktör olduğu bilinmekle birlikte esnekliğin ambulasyona etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır [6, 8, 26]. DMD'lilerde yapılan bir çalışmada, kalça fleksiyonu, diz fleksiyonu ve ayak bileği plantar fleksiyon kontraktürünün yaygın olduğu ve non-ambulator çocuklarda kontraktürlerin daha ciddi olduğu bulunmuştur. Erken ambulator dönemde ayak bileği plantar

fleksiyon kontraktürü sıklıkla oluşmakla birlikte, sırasıyla kalça ve diz eklem kontraktürlerinin görüldüğü bildirilmiştir [26]. Kiefer ve ark. [6] DMD'li hastalarda plantar fleksör kontraktürü ve NSAD arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve her yıl ayak bileği kontraktürünün 1,43 derece arttığını, NSAD'nin ise 1,86 puan azaldığını bulmuşlardır. Bu çalışmada ayak bileği kontraktürünün NSAD için prediktif bir faktör olduğu bildirilmiştir. Hamstring esnekliği ve NSAD arasındaki ilişki ele alındığında, esnekliğin NSAD için prediktif bir faktör olabileceği, ancak bunun için daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklemin sadece Devre 1 ve 2 olan DMD'li çocuklardan oluşmasıdır. Ancak DMD'de Devre 3 ve sonrası çocuklarda ciddi kas kuvvet kayıpları olduğu için bu devredeki çocuklara aktif diz ekstansiyonunu içeren popliteal aç testi uygulanamamaktadır. Bu yüzden ileri devredeki çocuklarda bu testin varsa modifiye şekilleri yada başka hamstring esneklik testleri kullanılabilir. Diğer bir kısıtlılık ise sadece hamstring esnekliği değil diğer alt ekstremitte kaslarında esnekliği değerlendirilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada erken devredeki DMD'de yaşı ilerleyişi ve fonksiyonel seviyedeki düşüş ile hamstring esnekliğinin azaldığı ve bunun ambulasyonu olumsuz etkilediği belirlendi. DMD'de çok erken dönemde Devre 1 ve 2 arasında belirlenen hamstring kas esnekliğinde ve ambulasyon puanındaki azalma değerlendirme ve tedavi programının planlanmasında önemli bir yol göstericidir. Bu sonuçlar DMD'de erken dönemden itibaren kas esnekliğinin korunmasının hastalığın tedavisindeki başarıyı arttırabileceği ve uzun dönemde ambulasyon süresine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızın hastalığın erken devrelerindeki çocuklarla yapılması ilerleyen devrelerde hamstring kısalığının etkisini göstermesi açısından önemli olabileceğinden sonraki çalışmalarda ambulator dönemin son devrelerindeki çocukların katıldığı ve diğer alt ekstremitte kasları ve gövde kaslarının esnekliğinin ambulasyon parametrelerine etkisinin araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

**Kaynaklar**

1. Chung J, Smith AL, Hughes SC, et al. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, 2016;53:570-578. <https://doi.org/10.1002/mus.24880>
2. Pane M, Scalise R, Berardinelli A, et al. Early neurodevelopmental assessment in duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2013;23:451-455. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2013.02.012>
3. Parreira SLS, Resende MBD, Zanoteli E, Carvalho MS, Marie SK, Reed UC, Comparison of motor strength and function in patients with duchenne muscular dystrophy with or without steroid therapy. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2010;68:683-688. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2010000500002>
4. Lam T, Noonan VK, Eng JJ. A systematic review of functional ambulation outcome measures in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008;46:246-254. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102134>
5. Landfeldt E, Sejersen T, Tulinius M. A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation duchenne muscular dystrophy. *Acta Paediatr* 2019;108:224-230. <https://doi.org/10.1111/apa.14568>
6. Kiefer M, Bonarrigo K, Quatman Yates K, Fowler A, Horn PS, Wong BL. Progression of ankle plantarflexion contractures and functional decline in duchenne muscular dystrophy: implications for physical therapy management. *Pediatr Phys Ther* 2019;31:61-66. <https://doi.org/10.1097/PEP.0000000000000553>
7. Lerario A, Bonfiglio S, Sormani MP, et al. Quantitative muscle strength assessment in duchenne muscular dystrophy: longitudinal study and correlation with functional measures. *BMC Neurol* 2012;12:91. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-91>
8. Case LE, Apkon SD, Eagle M, et al. Rehabilitation management of the patient with duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2018;142:17-33. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0333D>
9. Akkurt L, Alemdaroğlu Gürbüz İ, Karaduman A, Tunca Yılmaz Ö. Lower limb flexibility in children with duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance. *Pediatr Exerc Sci* 2019;31:42-46. <https://doi.org/10.1123/pes.2018-0115>
10. Akima H, Lott D, Senesac C, et al. Relationships of thigh muscle contractile and non-contractile tissue with function, strength, and age in boys with duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012;22:16-25. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.06.750>
11. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981;4:186-197. <https://doi.org/10.1002/mus.880040304>
12. Winslow J. Treatment of lateral knee pain using soft tissue mobilization in four female triathletes. *Int J Ther Massage Bodywork* 2014;7:25-31.
13. Czaprowski D, Leszczewska J, Kolwicz A, et al. The comparison of the effects of three physiotherapy techniques on hamstring flexibility in children: a prospective, randomized, single-blind study. *PLoS One* 2013;8:e72026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072026>
14. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17:251-267. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
15. De Sanctis R, Pane M, Sivo S, et al. Suitability of north star ambulatory assessment in young boys with duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2015;25:14-18. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.09.015>
16. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, et al. Long term natural history data in ambulant boys with duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One* 2014;9:e108205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108205>
17. Mercuri E, Coratti G, Messina S, et al. Revised north star ambulatory assessment for young boys with duchenne muscular dystrophy. *PLoS One* 2016;11:e0160195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160195>
18. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, et al. North star ambulatory assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 2010;20:712-716. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2010.06.014>
19. Scott E, Eagle M, Mayhew A, et al. Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with duchenne muscular dystrophy. *Physiother Res Int* 2012;17:101-109. <https://doi.org/10.1002/pri.520>
20. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg* 2018;126:1763-1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>
21. Hayran M. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. 1. Baskı. Ankara: Omega Araştırma, 2011;95-108.
22. Mendell JR, Nathalie Goemans N, Lowes LP, et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2016;79:257-271. <https://doi.org/10.1002/ana.24555>
23. De Bruin M, Smeulders M, Kreulen M. Why is joint range of motion limited in patients with cerebral palsy? *J Hand Surg (Eur Vol)* 2013;38:8-13. <https://doi.org/10.1177/1753193412444401>

24. Czaprowski D, Kędra A, Pawłowska P, Kolwicz Gańko A, Leszczewska J, Tyrakowski M. The examination of the musculoskeletal system based only on the evaluation of pelvic-hip complex muscle and trunk flexibility may lead to failure to screen children for generalized joint hypermobility. PloS One 2015;10:e0121360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121360>
25. Henderson G, Barnes CA, Portas MD. Factors associated with increased propensity for hamstring injury in english premier league soccer players. J Sci Med Sport 2010;13:397-402. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2009.08.003>
26. Choi YA, Chun SM, Kim Y, Shin HI, et al. Lower extremity joint contracture according to ambulatory status in children with duchenne muscular dystrophy. BMC Musculoskelet Disord 2018;19:287. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2212-6>

**Etik kurul onayı:** Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.12.2016 tarih ve GO/16740 numarası ile onaylandı.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

L.A. ve Ö.Y. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. L.A., G.A.Y. ve N.B. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini İ.A.B., A.K. ve Ö.Y. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü L.A., G.A.Y. ve Ö.Y. tarafından yazılmış, N.B. ve İ.A.G. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## Beş yaş altında malnütrisyona tanısı ile üçüncü basamak bir merkezde yatırılarak izlenen olguların değerlendirilmesi

*Evaluation of cases under five years old hospitalized with malnutrition in a tertiary care center*

Dilek Kaçar, Emine Polat, Pelin Zorlu

Gönderilme tarihi:22.10.2021

Kabul tarihi:19.11.2021

### Öz

**Amaç:** Besin eksikliği sonucunda normal büyümenin duraklaması şeklinde bulgu veren malnütrisyona, en sık erken çocukluk döneminde görülür. Malnütrisyona komplikasyonların eşlik ettiği ağır olgular hastanede tedavi edilmelidir. Bu çalışmada, malnütrisyona tanısı ile hastanede yatırılarak izlenen beş yaş altındaki çocukların izlemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmada; düzeltilmiş yaşları 1-60 ay arasında değişen, üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesinde malnütrisyona tanısı ile Mayıs 2006-Mayıs 2011 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların beslenme durumları 2006 Dünya Sağlık Örgütü büyüme standartlarına göre hesaplanan z skorları ile belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 97 hastanın tamamının yaşa göre ağırlık z skoru -3'ün altında olup çok düşük kilolulardı. Grupta, düşük doğum ağırlığı (grupta %23,7, toplumda %10-11) ve anne baba akrabalığı (grupta %48,7, toplumda %21-22) toplumdan daha yüksek orandaydı. Daha önce hastanede yatış (%54,6), prematürite (%15,5), kronik hastalık oranları (%18,5) da yüksekti ve hastaların önemli bir kısmı (%15,4) çalışma süresindeki yatışlarında ek hastalık tanısı almıştı. Mortalite oranı %5,1'di ve kronik malnütrisyona daha ağır olduğu 6 ay altındaki çocuklarda gelişmişti.

**Sonuç:** Malnütrisyona sebebi ile hastanede yatırılarak izlenen beş yaş altındaki çocukların sıklıkla altta yatan tıbbi durumları bulunmaktadır. Hastaların sosyal ve ekonomik koşulları da malnütrisyona ağırlaştırıyor olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı, malnütrisyona, z skoru.

Kaçar D, Polat E, Zorlu P. Beş yaş altında malnütrisyona tanısı ile üçüncü basamak bir merkezde yatırılarak izlenen olguların değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:433-440.

### Abstract

**Purpose:** Malnutrition which is presented as a disruption of normal growth due to inadequate nutrient intake, is mostly seen in early childhood. Severe cases with complications should be treated at hospital. The aim of this study is to evaluate the follow-up of inpatient children with malnutrition diagnosis under five years old.

**Materials and methods:** Children with corrected ages 1 to 60 months and hospitalized at a tertiary care training and research hospital with malnutrition diagnosis between May 2006 and May 2011 were evaluated retrospectively. Nutrition status of the patients were determined by the z scores which were calculated according to 2006 World Health Organization growth standards.

**Results:** All of the included 97 patients' weight for age z scores were below -3 and they were all severely underweight. Low birth weight (23.7% in the group, 10-11% in the community) and parental consanguinity (48.7% in the group, 21-22% in the community) ratios in the group were higher than the community. Prior hospital stay (54.9%), prematurity (15.5%), chronic diseases (18.5%) frequencies were also high and an important percentage of patients (15.4%) received additional diagnosis during study period. Mortality rate was 5.1% and occurred in patients under 6 months age who were more severe chronically malnourished.

**Conclusion:** Malnourished children under five years managed in hospital frequently have underlying medical complexities. Besides, their social and economic circumstances may aggravate malnutrition.

**Key words:** Childhood, malnutrition, z score.

Kaçar D, Polat E, Zorlu P. Evaluation of cases under five years old hospitalized with malnutrition in a tertiary care center. Pam Med J 2022;15:433-440.

Dilek Kaçar, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: dilekbank@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0003-0825-8316>) (Sorumlu Yazar)

Emine Polat, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: emine227@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0003-3034-5037>)

Pelin Zorlu, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye e-posta: pelin.zorlu@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-1572-1823>)

## Giriş

Çocukluk çağında malnütrisyon; ihtiyaç duyulan ve alınan besin arasındaki dengesizlik sonucunda protein, enerji, eser element eksikliklerinin gelişmesi ve bu sebeple büyüme ve gelişmenin olumsuz etkilenmesi olarak tanımlanır [1]. Sosyoekonomik sebeplerle gıdaya ulaşamama veya anoreksi gibi beslenme tutumundaki bozuklukların sonucu olabileceği gibi, kronik hastalıklar zemininde ve hastane yatışları sırasında da malnütrisyon gelişebilir [1-3].

Malnütrisyon tanısı, beslenme durumu ve malnütrisyon için hazırlayıcı faktörler göz önüne alınarak antropometrik ölçümlerle koyulur [4]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Nisan 2006'da doğumdan 60 aya kadar olan yaş grubunun büyüme ve gelişmesini değerlendirmek için çok merkezli uluslararası bir çalışmanın verileri ile oluşturulan DSÖ çocuk büyüme standartlarını yayınlamıştır. Antropometrik ölçümlerin, persentil eğrilerine göre daha kesin sonuçlar veren z skorları (standart sapma skorları) ile ifade edilmesini önermiştir [5]. Bu skorlardan boya göre ağırlık (B/A) z skoru, ölçüm tarihinin hemen öncesindeki beslenme durumunu gösterirken; yaşa göre boy (Y/B) z skoru uzun süreli beslenmeyi yansıtır. Yaşa göre ağırlık (Y/A) z skoru ise B/A ve Y/B indekslerinin birleşik bir göstergesidir ve hem akut hem de kronik yetersiz beslenmeden etkilenir [6].

Malnütrisyon özellikle ağır olduğunda ölüm riski taşımaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde 2011'de çocuk ölümlerinin %45'i malnütrisyonla ilişkilendirilmiştir [7]. Malnütrisyon tedavisinin amacı; kısa dönemde mortaliteyi önlemek, sürdürülebilir şekilde beslenmeyi iyileştirerek yaşamı tehdit eden enfeksiyonların önüne geçmek ve nörokognitif gelişimi desteklemektir. Ağır malnütrisyonu olan hastalar iştahsızlık ve alt solunum yolu enfeksiyonu, solukluk, yüksek ateş, dehidratasyon ve uykuya eğilim gibi komplikasyonlar varlığında hastanede tedavi edilmelidir [8].

Bu çalışmada, üçüncü basamak bir hastanede malnütrisyon tanısı ile yatırılarak izlenen 5 yaş altındaki hastaların epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Çalışmaya Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Mayıs 2006-Mayıs 2011 tarihleri arasında yatırılarak takip ve tedavi edilen, yatış tanısı ya da yatış tanılarında biri protein enerji malnütrisyonu olan, düzeltilmiş yaşları 1-60 ay arasında değişen hastalar alındı. Çalışma, birinci yazarın Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık alanında yaptığı retrospektif tez çalışması olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

Hastaların dosyaları incelenerek; doğum bilgileri, daha önce hastanede yatış ve kronik hastalık gibi özgeçmiş bilgileri, anne baba akrabalığı ve kardeş ölümü gibi soy geçmiş bilgileri, evdeki beslenme öyküleri, başvuru sırasındaki ve taburculuktaki boy ve kilo bilgileri, hastanedeki beslenme, tedavi ve klinik seyirleri, taburculuk sonrası izlemleri kaydedildi. Üç yaş altındaki prematüre olgular için (doğum haftası 37 haftadan az olanlar) 40 haftaya göre düzeltilmiş yaşları hesaplandı. Hastaların beslenme durumlarını belirlemek için kullanılan B/A, Y/B ve Y/A z skorları 2006 DSÖ büyüme standartlarını temel alan WHO Anthro programı kullanılarak hesaplandı. Z skorlarından en az 1'i -2'nin altında olmayan, doğum haftası ve doğum ağırlığı bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre; B/A z skoru -2 ile -3 arasında olan çocuklar zayıf (*wasted*), -3'ün altında olanlar çok zayıf; Y/B z skoru -2 ile -3 arasında olan çocuklar kısa (*stunted*), -3'ün altında olanlar çok kısa, Y/A z skoru -2 ile -3 arasında olanlar düşük kilolu (*underweight*), -3'ün altında olanlar çok düşük kilolu olarak kabul edildiler [6, 9].

## İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde ANOVA (Tukey test), bağımsız örneklem t test, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher test kullanıldı. Veri analizleri Statistical Package for the Social

Sciences (SPSS) 20.0 for Windows paket programı ile yapıldı.

## Bulgular

Çalışmaya hastaneye yatış tanısı ya da yatış tanılarında biri protein enerji malnütrisyonu olan 97 hasta alındı. Hastaların tamamı Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı idi ve Türkiye’de yaşamaktaydılar. Hastaların %50,5’i erkek (n=49), %49,5’i (n=48) kızdı. Ortalama tanı yaşı 7,9±8,2 aydı (1-50,5; medyan 4,5). Olguların %56,7’si (n=55) 1-6 ay arasında, %40,2’si (n=39) 6-24 ay arasında, %3,1’i (n=3) 24 ay üzerinde tanı almıştı. Z skorlarının ortalamaları

bu 3 yaş grubu için ayrı ayrı hesaplandı (Tablo 1). Her 3 grupta Y/A z skoru ortalamaları hastaların çok düşük kilolu olduğunu gösterecek şekilde -3’ün altında iken, 6-24 ay arası grubun aynı zamanda çok kısa ve çok zayıf olduğunu işaret edecek şekilde Y/B ve B/A z skoru ortalamaları da -3’ün altında saptandı. Bununla birlikte yaş gruplarına göre ortalama Y/A, Y/B ve B/A z skorları arasında anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,362$ ,  $p=0,552$ ,  $p=0,141$ ).

Hastaların %15,5’inin (n=15) preterm doğum öyküsü varken, %23,7’si (n=23) düşük doğum ağırlığına (DDA) (doğum ağırlığı <2500 g ) sahipti. Hastaların %85,6’sı (n=83) takipli gebelik

**Tablo 1.** Yaş gruplarına göre ortalama z skorları ve malnütrisyon sınıflaması

	1-6 ay (n=55)	6-24 ay (n=39)	24-60 ay (n=3)	p değeri
Y/A z skoru	-4,10±1,12 çok düşük kilolu	-4,09±1,21 çok düşük kilolu	-3,13±0,91 çok düşük kilolu	0,362
Y/B z skoru	-2,85±1,63 kısa	-3,10±1,93 çok kısa	-3,81±0,91 çok kısa	0,552
B/A z skoru	-2,92±1,66 zayıf	-3,22±1,67 çok zayıf	-1,29±1,55 normal	0,141

Y/A, yaşa göre ağırlık; Y/B, yaşa göre boy; B/A, boya göre ağırlık

sonucunda dünyaya gelmişken, doğumların %97,9’u (n=95) hastanede gerçekleşmişti. Hastaların %48,5’inde (n=47) anne baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Ortalama anne yaşı 27,4±5,7 idi (19-44). Vakaların yaşayan kardeş sayılarının ortalaması 1,6±1,6 idi (0-9). Hastaların %9,3’ünün (n=9) kardeş ölüm öyküsü vardı.

Hastaların %54,6’sı (n=53) daha önce hastanede yatmıştı. Hastaneye yatışların %45,2’si (n=24) yenidoğan problemleri,

%43,3’ü (n=23) enfeksiyonlar, %11,3’ü (n=6) malnütrisyon sebebi ile olmuştu. Daha önce hastanede yatış durumlarına göre hastaların z skoru ortalamaları Tablo 2’de gösterilmiştir. Hastanede yatmış olguların Y/A, Y/B ve B/A z skoru ortalamaları hastanede yatmamış olanlardan düşüktü ( $p=0,000$ ,  $p=0,035$ ,  $p=0,019$ ).

Olguların %18,5’inin (n=18) daha önceden tanı koyulmuş kronik hastalıkları vardı (4 olguda konjenital kalp hastalığı, 3 olguda tekrarlayan

**Tablo 2.** Hastanede yatış öykülerine göre ortalama z skorları

	Öyküde hastane yatışı		p değeri
	Var (n=53)	Yok (n=44)	
Y/A z skoru	-4,42±1,16	-3,59±0,91	0,000
Y/B z skoru	-3,20±1,69	-2,57±1,48	0,035
B/A z skoru	-3,36±1,83	-2,56±1,37	0,019

Y/A, yaşa göre ağırlık; Y/B, yaşa göre boy; B/A, boya göre ağırlık

akciğer enfeksiyonu, 3 olguda sindirim sistemi bozuklukları, 3 olguda nörolojik bozukluklar, 3 olguda konjenital anomaliler, 1 olguda pulmoner hipertansiyon, 1 olguda hipotiroidi). Hastaların %15,4'üne (n=15) ise malnütrisyon sebebi ile yatışları sırasında ek hastalık tanıları koyulmuştu (Tablo 3).

Hastaların %97,9'unun (n=95) beslenme öyküsüne ulaşılabildi. Anne sütü alım oranı

%91,5 (n=87) iken, formül mama alım oranı %65,2 (n=62) idi. Yaşı 6 ay üzerinde olan hastaların (n=40) yalnızca anne sütü alım süresi ortalama  $3,16 \pm 2,52$  aydı (0-11) ve %25'i (n=10) ek gıdaya başlamamıştı. Yaşı 6 ay altında olan hastaların (n=55) ise %10,6'sı (n=6) ek gıdaya başlamıştı.

Beslenme bilgilerine ulaşılabilen 95 hastanın tamamı hastanede yatışlarının ortalama

**Tablo 3.** Malnütre hastalarda saptanan diğer hastalıklar

Hastalık	Hasta sayısı (n)
Kistik fibrozis	2
Bartter sendromu	2
Gastroözefageal reflü	2
Laktoz intoleransı	2
Çölyak hastalığı	1
Kronik karaciğer hastalığı	1
Hipoaldesteronizm	1
Velofarengal yetmezlik	1
Spinal muskuler atrofi	1
Rikets	1
Joubert sendromu	1

$1,37 \pm 1,21$ . gününde (0-10) oral yolla beslenmeye geçebilmişti. Aynı hasta birden fazla besin çeşidi ile beslenebilmekle birlikte, hastanede en sık verilen besinler; formül mama (%82,1 hasta, n=78), anne sütü (%35,7 hasta, n=34) ve sofraya yemekleri (%27,3 hasta, n=26) idi. Hiçbir hastada refeeding sendromu gelişmemişti.

Hastaların %44,3'üne (n=43) yatışları sırasında; dehidratasyon ve elektrolit dengesizlikleri (n=20), başta pnömoni olmak üzere enfeksiyonlar (n=20) ve oral alım intoleransı (n=3) sebebi ile parenteral sıvı verilmişti. Parenteral sıvı ihtiyacı olan ve olmayan hastaların z skoru ortalamaları Tablo 4'te gösterilmiştir. Parenteral sıvı alanların Y/A ve B/A z skoru ortalamaları almayanlara göre düşükken ( $p=0,005$ ,  $p=0,000$ ), Y/B z skorları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,984$ ).

Hastaların %57,7'sine (n=56) yatışları sırasında antibiyotik verilmişti. Antibiyotik verilme endikasyonları; pnömoni (%21,6 n=21), idrar yolu enfeksiyonu (%13,4 n=13), profilaksi (%8,2 n=8), nozokomiyal enfeksiyonlar (%6,2 n=6), sepsis (%5,2 n=5), parazitik enfeksiyonlar (%2,1 n=2) ve otitis media (%1 n=1) idi.

Hastaların %74,2'sine (n=72) bir ya da daha fazla eser element desteği verilmişti. En sık (%64,9 hasta, n=63) hastanemizde "malnütrisyon protokolü" olarak bilinen eser element protokolü verilmişti. Malnütrisyon protokolü; 1 yaş altında 100 000 IU, 1 yaş üzerinde 200 000 IU ağızdan tek doz A vitamini, 2 hafta boyunca ağızdan  $MgSO_4$  60 mg/kg/gün (en fazla 300 mg),  $ZnSO_4$  50 mg/gün,  $CuSO_4$  0,2mg/kg/gün ve  $K^+$  4 mMol/kg/gün; 2 ay boyunca ağızdan folik asit 100µg/gün ve günlük ihtiyacın 1-2 katı kadar multivitamin

**Tablo 4.** Parenteral sıvı ihtiyacına göre ortalama z skorları

	Parenteral sıvı alanlar (n=43)	Parenteral sıvı almayanlar (n=54)	p değeri
Y/A z skoru	-4,43±1,27	-3,78±0,96	0,005
Y/B z skoru	-2,98±2,03	-2,97±1,48	0,984
B/A z skoru	-3,65±1,18	-2,48±1,83	0,000

Y/A, yaşa göre ağırlık; Y/B, yaşa göre boy; B/A, boya göre ağırlık



kompleksi ve tedavinin 2. haftasından sonra başlanacak ağızdan 4-6 mg/kg/gün Fe<sup>++</sup> içermekteydi. Hastaların %15,4'üne (n=15) +2 değerlikli demir, %6,1'ine (n=6) D vitamini ve %2'sine (n=2) B12 vitamini verilmişti.

Hastaların %69,1'inde (n=67) ağırlık artışı gözlenmişti. Kronik hastalığı olan ya da hastanede tanı alan hastaların (n=35) %65,7'sinde, kronik hastalığı olmayan ve hastanede de tanı almayan hastaların (n=62) %70,9'unda ağırlık artışı saptanmıştı. İki grup arasında ağırlık artışı açısından anlamlı fark bulunmamıştı ( $p=0,258$ ).

Hastaların %5,1'i (n=5) hastanede kaybedilmişti. Ölen hastaların yaş ortalaması  $3,50\pm 1,11$  aydı (2,25-5,25). Ölen hastalardan birinde olan yarık damak-dudak dışında tanı

koyulmuş kronik hastalıkları yoktu. Tümünün anne babası arasında akrabalık varken, üçünün kardeş ölüm öyküsü vardı. Kaybedilen ve hayatta hastaların z skoru ortalamaları Tablo 5'te gösterilmiştir. Ölen hastaların Y/A ve Y/B z skorları hayatta kalan hastalara göre düşüken, B/A z skorları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,013$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,623$ ).

Taburcu olan 92 hastanın ortalama hastanede yatış süresi  $13,73\pm 9,08$  gündü (3-48). Taburcu olan hastaların %39,1'i (n=36) hastanemizde takiplerine devam etti. Takiplerine devam eden hastalardan biri izlemde çölyak hastalığı, biri kistik fibrozis tanısı aldı (%2, n=2). Hastalardan beşinin enfeksiyon sebebi ile tekrar hastaneye yatırılması gerekirken, dört hastanın ilerleyen yaşlarda boy kısalığı sebebi ile tetkik edildiği görüldü.

**Tablo 5.** Hayatta kalan ve ölen hastaların başvuru sırasındaki ortalama z skorları

	Ölenler (n=5)	Hayatta kalanlar (n=54)	p değeri
Y/A z skoru	-5,30±1,49	-4,00±1,10	0,013
Y/B z skoru	-5,29±2,47	-2,85±1,61	0,002
B/A z skoru	-2,58±3,49	-3,01±1,59	0,623

Y/A, yaşa göre ağırlık; Y/B, yaşa göre boy; B/A, boya göre ağırlık

## Tartışma

Malnütrisyonun ağırlıklı olarak düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan 5 yaş altındaki çocuklarda görüldüğü bilinmektedir [8]. Ancak son zamanlarda gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda da, sıklıkla altta yatan hastalıklar zemininde malnütrisyon geliştiği gözlenmiştir [10]. Malnütrisyonun tanımlanmasında güncel yaklaşım; süresinin, ağırlığının, davranışsal/çevresel hangi koşullar altında geliştiğinin ve hangi ölçümlerle tanındığının belirtilmesidir [4].

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) 2 yaş altındaki çocuklarda beslenmenin değerlendirilmesinde DSÖ büyüme standartlarının kullanılmasını önermektedir [1]. Bu çalışmada da kullanılan 2006 DSÖ büyüme standartları, dünyanın her yerinde sağlıklı ortamlarda büyüyen ve beslenme tavsiyelerine uyan çocukların benzer büyüme modelleri sergilediklerini göstermiştir [5]. Tutar ve ark. [11] 60 ay altında 100 Türk çocuğunun Y/A ve Y/B z skorlarını 1978'te raporlanan ulusal Neyzi standartlarına ve 2006 DSÖ standartlarına göre ayrı ayrı hesaplayıp sonuçları karşılaştırdıkları

rında DSÖ grubunda her iki z skorunu çok daha düşük bulmuşlardır ( $p<0,001$ ). Başka bir çalışmada ise National Center for Health Statistics (NCHS) ile karşılaştırıldığında DSÖ standartları ile 8 kat fazla çocuğun ağır malnütrisyon tanısı aldığı ancak iyileşmenin daha kısa sürede ve daha yüksek oranda olduğu; ölüm, hastaneye yatış ve takipsizlik oranlarının düştüğü bildirilmiştir [12].

Yetersiz beslenme için en riskli dönem konsepsiyondan 24 aya kadar olan hayatın ilk 1000 günü olmakla birlikte tamamlayıcı beslenmenin öne çıktığı 6-18 ay arasında malnütrisyon insidansının belirgin olarak arttığı bildirilmektedir [13, 14]. Bu çalışmaya alınan vakaların %96,9'unun yaşı 24 ay altındaydı. Her 3 yaş grubundaki (1-6 ay, 6-24 ay, 24-60 ay) çocukların uzun süredir yetersiz beslendiğini gösterecek şekilde Y/A z skoru ortalamaları -3'ün altındaydı. Ancak en ağır etkilenen grup 6-24 ay arasındaki çocuklardı. Bu grupta hem uzun dönemde yetersiz beslenmeyi işaret eden Y/B, hem de ölçüm tarihinden hemen öncesini yansıtan B/A z skorları -3'ün altında bulundu.

Yaşı 24 ay üzerinde olan çocuklar ise kronik malnütrisyondan en ağır olduğu grup olmakla birlikte (Y/B z skoru  $-3,81 \pm 0,91$ , çok kısa) akut malnütrisyonları düzelme eğilimindeydi (B/A z skoru  $-1,29 \pm 1,55$ , normal).

Çalışmaya alınan çocukların %48,5'inin anne babaları arasında akrabalık vardı. Bu oran Türkiye Aile Yapısı Araştırması 2006 ve 2011'de bildirilen %22 ve %21'lik akraba evliliği oranlarının 2 katından fazla idi [15, 16]. Doğum öncesi takipsizlik oranı çalışma grubunda %14,4 olup, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 ve TNSA 2013'te bildirilen %7,8 ve %2,7'den çok daha yüksekti [6, 17]. Hastaların %15,5'inin preterm doğum öyküsü varken, DDA %23,7'lik oranla TNSA 2008 ve TNSA 2013'te bildirilen %10-11 sıklıktan yüksekti [6, 17]. Tam olarak ölüm yaşları bilinmemekle birlikte hastaların %9,3'ünün çocukluk çağında ölen kardeşleri vardı. TNSA 2008 ve TNSA 2013'te 5 yaş altı çocuk ölüm hızları 1000'de 24 ve 15 olarak bildirilmiştir [6, 17]. Gebelikten önceki ve gebelik sırasındaki beslenme yetersizliği, doğum komplikasyonları ve DDA ile sonuçlanabilir. Bu bebeklerin çocukluk çağında ölüm riskleri artmış olduğu gibi; hayatta kalırlarsa düşük kilolu ve/veya bodur olabilirler. Erişkinliklerinde dahi fiziksel ve mental kapasiteleri kısıtlı olabilir ve bu kısıtlılıklar malnütrisyondan sonraki nesile aktarılmasına yol açabilir [18]. Ülkemizde sosyoekonomik seviye ve eğitim düzeyi düştükçe akraba evliliği oranının arttığı bilinmektedir [15, 16]. Çalışmamızda direkt olarak değerlendirilmemiş olsa da yüksek oranda olan akraba evliliği ve DDA sıklığı ailelerin sosyoekonomik seviyelerinin ve eğitim düzeylerinin düşük olduğunu, hatta ebeveynlerin de malnütrisyondan etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan olguların %54,6'sının yenidoğan problemleri ve enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli sebeplerle hastaneye yatış öyküsü vardı. Bu çocukların her 3 z skoru, hastanede yatmamış olanlara göre düşüktü. Malnütrisyondan gelişimine hastanede yatış gerektirecek durumlar ve enfeksiyonlar zemin hazırlamış olabileceği gibi bu çocuklar hastaneye yatışları sırasında ihtiyaç duyulan besinlerin sağlanamaması sebebi ile hastane kaynaklı malnütrisyondan da etkilenmiş olabilirler [1, 3].

Kronik hastalığı olan çocuklar; artmış kalori ihtiyaçları, malabsorbsiyon, beslenme

intoleransı, sıvı kısıtlanması sebebi ile malnütrisyondan için risk altındadırlar [2]. Olguların %18,5'inin hastaneye yatarken bilinen kronik rahatsızlıkları vardı. Hastaların %15,4'üne yatışları sırasında, %2 hastaya ise taburculuk sonrası dönemde ek hastalık tanısı koyuldu. Kronik rahatsızlıklar; kalp, akciğer, sindirim sistemi hastalıkları yanında nörolojik bozukluklardan konjenital anomalilere kadar geniş bir yelpazede dağılmaktaydı. Rutin olarak tarama yapılmamış olmasına rağmen en sık kistik fibrozis (3 hasta) ve çölyak hastalığı (2 hasta) tanıları koyulmuştu. Kistik fibrozisli hastaların; pankreatik yetmezlik, artmış bazal enerji ihtiyacı ve tekrarlayan akciğer alevlenmeleri sebebi ile malnütrisyondan için risk altında oldukları bilinmektedir [19]. Ağır malnütrisyondan çocuklarda ise çölyak hastalığı sıklığı %15 olarak bulunmuştur ve tüm ağır malnütre hastalarda taranması önerilmektedir [20].

United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) ve DSÖ, malnütrisyondan gelişiminde uygun besinler ve beslenme pratikleri hakkında yetersiz bilginin, gıdaya ulaşamamaktan daha önemli rol oynadığına değinmişlerdir [21]. Çalışmamızda, beslenme öyküsüne ulaşılabilen hastaların neredeyse tamamı (%97,9) bir süre anne sütü almış olmakla birlikte formül mama kullanım oranı oldukça yüksekti (%65,2). Bu veriler, grupta anne sütü ile etkin beslenmenin sürdürülemediğini göstermektedir. Yaşı 6 ay üzerinde olan hastaların %25'ine ek gıda verilmemiş olması ve yaşı 6 ay altında olanların ise %10,6'sının ek gıdaya başlamış olması, grupta genel olarak tamamlayıcı beslenme pratiklerinin de yanlış uygulandığını düşündürmektedir.

Malnütrisyondan tedavisinde, DSÖ'nün önerdiği süt bazlı F75 (75 kkal/100mL) ve F100 (100 kkal/100mL) mamalar yerine ulaşılabilen ülkelerde formül mama verilebileceği, eğer anne sütü varsa ilk tercih edilecek gıdanın anne sütü olması gerektiği bildirilmiştir [14]. Bizim çalışmamızda bu önerilere uygun olarak aynı hastaya birden fazla besin verilebilmekle birlikte en fazla verilen besinler formül mama, anne sütü ve sofraya yemekleri olarak saptanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların %64,9'una yatışları sırasında hastanemizdeki "malnütrisyondan protokolü" olarak bilinen eser element protokolü

verilmişti. Bu protokolün içerdiği eser elementler ve dozları literatürde önerilen protokollerle uyumluydu [9, 14]. Hastanemizde verilen protokol literatürden farklı olarak fosfor desteğini içermese de hastalarımızda refeeding sendromu gözlenmemişti. Parenteral sıvı ihtiyacı olan %44,3 hastada ise akut malnütrisyonun sıvı ihtiyacı olmayanlara göre daha ağır olduğunu gösterecek şekilde Y/A ve B/A z skorları daha düşüktü.

Malnütrisyonunda; barsak bariyer fonksiyonu ve koruyucu maddelerin ekzokrin salınımı bozulmuştur. Lenfatik dokular atrofiktir ve plazma kompleman seviyeleri düşüktür. Enfeksiyonlar ve enfeksiyon ilişkili mortalite artmıştır [22]. Bu sebeple DSÖ malnütrisyon tanısı ile hastaneye yatırılan her çocuğa profilaktik antibiyotik verilmesini önermektedir [9]. Çalışmamızdaki hastaların %57,7'sine antibiyotik tedavisi verilmişken profilaksi bunun yalnızca %8,2'lik kısmını, nozokomiyal enfeksiyonlar %6,2'sini, sepsis ise %5,2'sini oluşturmaktaydı. En sık antibiyotik endikasyonu pnömonydi (%21,6). Çocukluk çağında malnütrisyon ve pnömone en önemli iki mortalite sebebidir ve ağır malnütrisyonu olan olgularda pnömoneye bağlı mortalite riskinin 2,9-121,2 kat arttığı, pnömone etkenlerinin farklı olduğu ve klinik bulguların radyografik pnömoneyi değerlendirmede çok duyarlı olmadığı bildirilmiştir [23]. Çalışmamızda ikinci en sık antibiyotik endikasyonu idrar yolu enfeksiyonuydu (%13,4). Malnütrisyonlu çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu sıklığı %17 olarak bildirilmiştir ve malnütrisyon varlığında rutin olarak taranması önerilmektedir [24].

Malnütrisyon tedavisi ile kronik hastalığı olan ve olmayan hastaların ağırlık artışları arasında fark bulunmamıştı. Bu durum, kronik hastalıkların malnütrisyon tedavisinde başarıyı etkilemediğini düşündürmektedir.

Çalışma grubundaki hastaların %5,1'i yaşları henüz 6 ay altında iken kaybedilmişti. Ölen hastaların, hayatta kalan hastalara göre kronik malnütrisyonlarının daha ağır olduğunu gösterecek şekilde Y/A ve Y/B z skorları daha düşüktü. Tanı koyulmuş hastalıkları olmamakla birlikte tümünün anne babası arasında akrabalık vardı ve üçünün kardeş ölüm öyküsü vardı. Bu grupta, malnütrisyon ek olarak henüz tanı koyulamamış kalıtsal hastalıkların mortaliteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Çocukluk çağında malnütrisyon; davranışsal, çevresel, sosyoekonomik, hastalık ve hastane ilişkili birçok koşul altında gelişebilir. Üçüncü basamak bir merkezde yapılan çalışmamızda malnütrisyon sebebi ile hastanede yatırılarak izlenen beş yaş altındaki çocukların; prematürite, DDA, yüksek oranda kronik hastalık ve akraba evliliği gibi karışık tıbbi durumlarının olduğunu gördük. Bu grubun aynı zamanda sosyal ve ekonomik faktörlerle ilişkili malnütrisyon riski de taşıyor olabileceklerini düşündük. Sonuç olarak; çocukluk çağında en önemli mortalite sebeplerinden biri olan malnütrisyonun tedavisi, altta yatan durumlar dikkatle irdelenerek aile eğitimi dâhil olmak üzere çok yönlü olmalıdır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:460-481. <https://doi.org/10.1177/0148607113479972>
2. Nath CL, Goday P. Malnutrition in children with chronic disease. *Nutr Clin Pract* 2019;34:349-358. <https://doi.org/10.1002/ncp.10274>
3. Vega MW, Beer S, Juarez M, Srivaths PR. Malnutrition risk in hospitalized children: a descriptive study of malnutrition-related characteristics and development of a pilot pediatric risk-assessment tool. *Nutr Clin Pract* 2019;34:406-413. <https://doi.org/10.1002/ncp.10200>
4. Bouma S. Diagnosing pediatric malnutrition: paradigm shifts of etiology-related definitions and appraisal of the indicators. *Nutr Clin Pract* 2016;32:52-67. <https://doi.org/10.1177/0884533616671861>
5. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr* 2006;95:76-85. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x>
6. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: [https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/TNSA-2008\\_tr.pdf](https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/TNSA-2008_tr.pdf). Erişim tarihi 03 Ekim 2020
7. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427-451. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X)
8. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M, Trehan I, Briend A. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.67>

9. World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: WHO, 1999. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41999>. Accessed October 03, 2020
10. Corkins MR. Why is diagnosing pediatric malnutrition important? *Nutr Clin Pract* 2017;32:15-18. <https://doi.org/10.1177/0884533616678767>
11. Tutar E, Boran P, Öktem S, Tokuç G, Çalışkan B. Malnutrition in hospitalized pediatric patients: A comparison of the national Turkish and World Health Organization (WHO) child growth standards. *Marmara Medical Journal* 2012;25:128-132. <https://doi.org/10.5472/MMJ.2012.02242.1>
12. Isanaka S, Villamor E, Shepherd S, Grais RF. Assessing the impact of the introduction of the World Health Organization growth standards and weight-for-height z-score criterion on the response to treatment of severe acute malnutrition in children: secondary data analysis. *Pediatrics* 2009;123:54-59. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1375>
13. World Bank. Repositioning nutrition as central to development: A strategy for large scale action. 1st ed. Washington, DC. © World Bank, 2006. Available at: <http://hdl.handle.net/10986/7409>. Accessed October 05, 2020
14. Ashwoth A. Nutrition, food security and health. In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 21th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2019;331-342.
15. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Aile ve Toplum Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Aile Yapısı Araştırması 2006. 2. Baskı. Ankara.2014. Erişim adresi: <https://ailevecalisma.gov.tr/uploads/athgm/uploads/pages/indirilebilir-yayinlar/60-aileyapisi-arastirmasi-2006.pdf>. Erişim tarihi 18 Nisan 2021
16. T.C. Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Aile ve Toplum Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye Aile Yapısı Araştırması 2011. 2. Baskı. Ankara.2014. Erişim adresi: <https://ailevecalisma.gov.tr/uploads/athgm/uploads/pages/indirilebilir-yayinlar/65-aileyapisi-arastirmasi-2011.pdf>. Erişim tarihi 18 Nisan 2021
17. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014), "2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması". Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. Erişim adresi: [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA\\_2013\\_ana\\_rapor.pdf](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf). Erişim tarihi 03 Ekim 2020
18. Administrative Committee on Coordination and Sub Committee on Nutrition (ACC/SCN) and International Food Policy Research Institute (IFPRI) (2000). 'Fourth Report on The World Nutrition Situation', United Nations, Switzerland. Available at: <https://www.ifpri.org/publication/4th-report-world-nutrition-situation>. Accessed 05 Ekim 2020
19. Dhochak N, Jat KR, Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Predictors of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Indian Pediatr* 2019;56:825-830.
20. Beniwal N, Ameta G, Chahar CK. Celiac disease in children with severe acute malnutrition (SAM): a hospital based study. *Indian J Pediatr* 2017;84:339-343. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2300-x>
21. World Health Organization: Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: World Health Organization; 2003. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9241562218>. Accessed May 11, 2021
22. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition-a systematic review. *PLoS One* 2014;25;9:105017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105017>
23. Chisti MJ, Tebruegge M, Vincette SL, Graham SM, Duke T. Pneumonia in severely malnourished children in developing countries- mortality risk, aetiology and validity of WHO clinical signs: a systematic review. *Tropical Medicine and International Health* 2009;14:1173-1189. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02364.x>
24. Uwaezuoke SN, Ndu IK, Eze IC. The prevalence and risk of urinary tract infection in malnourished children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics* 2019;19:261. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1628-y>

**Etik kurul onayı:** Bu çalışma birinci yazarın çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlığı tez çalışması olup 2012 yılında yapılmıştır. Retrospektif çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

#### Yazarların makaleye olan katkıları

D. K. ve E.P. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. D.K. ve E.P. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini D.K ve E.P. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü D.K. tarafından yazılmış E.P. ve P.Z. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

## Healthcare workers' musculoskeletal disorders, sleep quality, stress, and fatigue during the COVID-19 pandemic

*Sağlık çalışanlarının COVID-19 sürecinde, kas iskelet sistemi problemleri, uyku kalitesi, algıladıkları stres ve yorgunluğunun değerlendirilmesi*

Nurcan Erdoğan Kurtaran, Mehmet Kurtaran, Samime Şarlı Gündüz, Levent Öztürk

Gönderilme tarihi:19.10.2021

Kabul tarihi:31.12.2021

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study is to compare musculoskeletal complaints, sleep quality, stress, and fatigue levels of healthcare workers who took and did not take an active role in the COVID-19 pandemic and to examine the relationship between musculoskeletal complaints and sleep quality, stress and fatigue levels.

**Materials and methods:** Participants included 194 healthcare workers (Female/Male, 131/63; Mean age, 30.9±7.6 years). Participants with an active assignment in COVID-19 related services [COVID group, n (%)=124 (64)] and participants without an active assignment in COVID-19 related services [CONT group, n (%)=70 (36)] were compared. The Extended Nordic Musculoskeletal System Questionnaire, Fatigue Assessment Scale, Perceived Stress Scale, and the Pittsburgh Sleep Quality Index were completed. The relationship between musculoskeletal disorders and fatigue, sleep quality and stress was investigated.

**Results:** The musculoskeletal disorders of shoulders, upper back, ankle, and hips/thighs regions in the last 4 weeks were more in COVID group compared to CONT group ( $p<0.01$  for all). The disorders of pain related to body parts were found to be higher at all measurement points in COVID group. The weekly working hours were 43.9±14.7 hours in the COVID group and 34.9±18.8 hours in the CONT group ( $p=0.001$ ). Sleep quality and stress levels were similar whereas fatigue levels were higher in COVID group (COVID, 28.29±8.49; CONT, 24.77±7.02;  $p=0.002$ ). A significant relationship was found between musculoskeletal pain in the last 4 weeks and the fatigue, sleep quality, and stress.

**Conclusions:** Healthcare workers who took an active assignment during the COVID-19 pandemic period had more musculoskeletal disorders, fatigue levels and working hours compared to those without an active assignment.

**Key words:** COVID-19, healthcare worker, musculoskeletal disorders, sleep quality, stress.

Erdoğan Kurtaran N, Kurtaran M, Sarlı Gündüz S, Öztürk L. Healthcare workers' musculoskeletal disorders, sleep quality, stress, and fatigue during the COVID-19 pandemic. Pam Med J 2022;15:441-450.

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisinde aktif rol alan ve almayan sağlık çalışanlarının kas-iskelet şikayetleri, uyku kalitesi, stres ve yorgunluk düzeylerini karşılaştırmak ve kas iskelet sistemi şikayetleri ile uyku kalitesi, stress ve yorgunluk seviyeleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Gereç ve yöntem:** 194 sağlık çalışanı (Kadın/Erkek, 131/63; Ortalama yaş, 30,9±7,6 yıl) çalışmaya dahil edildi. Pandemielerde aktif görevi olan katılımcılar [COVID grubu; n (%)=124 (64)] ve aktif görev almayanlar [CONT grubu; n (%)=70 (36)] karşılaştırıldı. Genişletilmiş Nordik Kas-İskelet Sistemi Anketi, Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği, Algılanan Stres Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi kullanıldı. Kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları ile yorgunluk, uyku kalitesi ve stres arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Son 4 hafta içinde omuz, sırt, ayak bileği ve kalça/uyuk bölgelerindeki kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları CONT grubuna göre COVID grubunda daha fazlaydı (tüm için  $p<0,01$ ). COVID grubunda vücut bölgelerine bağlı ağrı bozuklukları tüm ölçüm noktalarında daha yüksek bulundu. Haftalık çalışma saati COVID grubunda 43,9±14,7 saat, CONT grubunda ise 34,9±18,8 saattir ( $p=0,001$ ). COVID grubunda uyku kalitesi ve stres düzeyleri benzerken, yorgunluk düzeyleri daha yüksekti (COVID, 28,29±8,49; CONT, 24,77±7,02;  $p=0,002$ ). Son 4 haftadaki kas-iskelet ağrısı ile yorgunluk, uyku kalitesi ve stres arasında ilişki bulundu.

**Sonuç:** COVID-19 pandemisinde aktif görev alan sağlık çalışanlarında aktif görev almayanlara göre daha uzun çalışma saati, daha fazla kas-iskelet sistemi rahatsızlığı ve daha yüksek yorgunluk düzeyi bulundu.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, sağlık çalışanı, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, uyku kalitesi, stres.

Nurcan Erdoğan Kurtaran, Lecturer, Department of Electroneurophysiology, Trakya University Vocational School of Health Services, Edirne, Turkey, e-mail: nurcanerdogan@trakya.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-8076-2050) (Corresponding Author)

Mehmet Kurtaran, Lecturer, Department of Orthopedic Prosthetics and Orthotics, Trakya University Vocational School of Health Services, Edirne, Turkey / Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Istanbul University-Cerrahpasa Graduate Education Institute, Istanbul, Turkey, e-mail: mehmetkurtaran@trakya.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8257-4400)

Samime Şarlı Gündüz, Lecturer, Department of Anesthesia, Trakya University Vocational School of Health Services, Edirne, Turkey, e-mail: samimegunduz@trakya.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-7414-8874)

Levent Öztürk, Prof. Department of Physiology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey, e-mail: leventozturk@trakya.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-0182-3960)

Erdoğan Kurtaran N, Kurtaran M, Şarlı Gündüz S, Öztürk L. Sağlık çalışanlarının COVID-19 sürecinde, kas iskelet sistemi problemleri, uyku kalitesi, algıladıkları stres ve yorgunluğunun değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:441-450.

## Introduction

COVID-19 is a disease that created a pandemic with more than 240 million cases worldwide in the last year, caused approximately 4.8 million deaths and changed the whole dynamics of daily life [1]. During the pandemic, all institutions providing health services were alarmed, and healthcare workers were mainly assigned to fight against this disease outside of their area of expertise [2]. These conditions suggest that healthcare workers may have sleep problems, anxiety, depression, and stress symptoms due to the risk they face. Furthermore, it was observed that the anxiety level of healthcare workers who worked especially in pandemic departments increased when the difficulty of staying away from the family and working with clothes such as coveralls worn to prevent transmission from patients was added to long working hours [3, 4]. It was demonstrated that healthcare workers who took an active assignment in the COVID-19-related departments had more disorders of anxiety and insomnia compared to healthcare workers without an active assignment [5]. In a study in which Chinese healthcare workers in the COVID-19 pandemic participated, the prevalence of those with poor sleep quality was found between 34-36%. Furthermore, it was determined that healthcare workers working in the isolation departments of patients with COVID-19 were concerned about being infected [6]. It was revealed that healthcare workers in Italy had health problems such as stress-related symptoms, anxiety, and insomnia during COVID-19 pandemic [7]. In a multinational and multicenter study, a significant relationship was found between negative psychological outcomes among healthcare workers during the current COVID-19 pandemic and the existing physical symptoms. Concerning physical symptoms, headache, sore throat, lethargy, and insomnia were investigated [8]. In a study in which the musculoskeletal disorders of nurses in Iran were investigated shortly before COVID-19 pandemic, it was demonstrated that upper back, knees, and hips/thighs pain was more compared to other parts. It is argued that upper back pain is the most common (88.3%) musculoskeletal

disease. Furthermore, it was reported that the extent and location of pain might be associated with standing posture, working habits, and other demographic characteristics, along with other symptoms [9]. During the COVID-19 pandemic, the necessity of working with protective clothing, standing for a long time, and coping with the number of patients above the burden that the health system can handle indicate that physical symptoms will increase among workers. Working for a long time and in non-ergonomic environments increases musculoskeletal disorders.

Healthcare workers indicate that they have serious physical and mental fatigue in addition to the anxiety of being infected, are in a difficult situation due to burden of triage decisions, and experience more psychological fatigue when the grief of losing patients and colleagues is added to the current situation [10]. Studies conducted to examine the general conditions of healthcare workers during the COVID-19 pandemic focused on measuring psychological influences such as anxiety, stress, and depression. As a result of our reviews, we found a limited number of studies examining the physical effects of the pandemic on healthcare workers. In this study, we aimed to evaluate both the physical and psychological effects on healthcare workers during the COVID-19 pandemic.

## Materials and methods

Permission for the study was obtained from the Ministry of Health and the study protocol was approved by Trakya University Faculty of Medicine Scientific Research Ethics Committee. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent.

## Participants and procedure

The study group was formed with the participation of 194 [131 (67.5%) females, 63 (32.5%) males] healthcare workers aged between 20-53 years (Mean±SD=22.1±4.1 years) from 26 different provinces of Turkey. The participants were divided into two groups as those who took an active assignment in the

COVID-19-related departments [COVID group, n (%)=124 (64)] and those who did not take an active assignment [CONT group, n (%)=70 (36)]. The inclusion criteria were determined as having been working actively as a healthcare worker for at least one year and knowing Turkish enough to understand and respond to the scales. The study was conducted with the participants' online responses to the evaluation form prepared in the electronic environment. We developed an online survey (GoogleForms). We used snowball non-probability sampling for recruitment of participants. The questionnaire link was first sent to the Whatsapp groups that the authors are members, and then respondents were encouraged to forward the link to other groups, friends and colleagues.

## Measures

### Sociodemographic and other characteristics form

It consisted of 10 questions including the characteristics of the participants such as age, gender, height, weight, working hours before and during the pandemic, profession, diagnosis with COVID-19, and taking an active assignment in the COVID-19-related departments.

### Extended Nordic musculoskeletal system questionnaire (NMQ-E)

The NMQ-E is a scale that can be used for musculoskeletal pain and related conditions in studies conducted in working and/or general communities. The NMQ-E examines the presence of pain, ache, or discomfort in nine body parts in the last 12 months, in the last 4 weeks, and on the day of the evaluation and evaluates pain with a score of 0-10 (0: no pain, 10: unbearable pain). Its Turkish validity and reliability studies were performed by Kahraman et al. [11].

### Pittsburgh sleep quality index (PSQI)

The PSQI is a sleep questionnaire that helps to evaluate sleep quality, the amount of sleep, the presence and severity of sleep disturbances among individuals for the last month. Its Turkish validity and reliability studies were performed by Agargün et al. [12]. This scale has 19 items in seven sub-scores. The total PSQI score is obtained by adding seven sub-scores, and the total score is between 0-21. A high score

indicates that the person's sleep quality has deteriorated. The total PSQI score distinguishes good sleepers (Total PSQI score $\leq$ 5) from poor sleepers (PSQI $>$ 5).

### Perceived stress scale (PSS)

The PSS was designed to measure the degree to which individuals perceive their lives as stressful. It consists of a total of 14 items. Its Turkish validity and reliability studies were performed by Eskin et al. [13]. Participants evaluate each item based on a 5-point Likert-type scale ranging from "Never (0)" to "Very often (4)." Seven items with positive statements are scored in reverse. The PSS scores range from 0 to 56, and a high score indicates the excessive perception of stress.

### Fatigue assessment scale (FAS)

The FAS assesses fatigue by examining physical and psychological fatigue. The scale consists of 10 questions. The total score varies between 10-50, and a high score indicates an increase in the fatigue level of the person. While a FAS score of less than 22 is considered as no fatigue, a score between 22-34 is considered as fatigue, and a score of 35 and above is considered as extreme fatigue [14].

### Statistical analysis

Mean, percentage distribution, and standard deviation values were calculated using descriptive statistical methods. The compatibility of the data to normal distribution was tested by the Kolmogorov-Smirnov normality test. Student's t-test was used to compare musculoskeletal disorders, sleep quality, stress, and fatigue levels of the COVID and CONT groups. The relationship between musculoskeletal disorders and sleep quality, stress, and fatigue level was examined by the Pearson correlation test. The significance level was adjusted to  $p<0.05$ .

## Results

Demographic, anthropometric, and other characteristics of the study groups are presented in Table 1. The COVID and CONT groups were observed to be similar in terms of gender distribution and mean age. While the mean weekly working hours before the pandemic were similar in both groups, it was observed that the COVID group worked more hours than the CONT

group during the pandemic ( $43.9 \pm 14.6$  hours/week and  $34.9 \pm 18.8$  hours/week;  $p=0.001$ , respectively). The number of individuals who or whose family member had the diagnosis of COVID-19 was 33 (26.6%) in the COVID group and 15 (21.4%) in the CONT group ( $p=0.42$ ).

The comparison of musculoskeletal disorders between the groups in two different time periods according to body parts is presented in Table 2. In general, higher numbers of individuals reported pain disorders in the COVID group than in the CONT group. The presence of pain in the last 4 weeks was higher in the COVID group

**Table 1.** Demographic, anthropometric, and other characteristics of the study groups

Variables <sup>†</sup>	COVID (N=124)	CONT (N=70)	<i>p</i> <sup>‡</sup>
Demographic			
Gender, F/M	86/38	45/25	0.469
Age, year	30.8±7.5	31.0±8.1	0.864
Anthropometric			
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.4±4.0	24.7±3.7	0.028
Weekly working time			
Before the pandemic, hour	45.2±8.1	44.2±6.5	0.405
Pandemic period, hour	43.9±14.7	34.9±18.8	0.001
Profession group			
Doctor, n(%)	17 (13.7)	4 (5.7)	0.085
Nurse, n(%)	35 (28.3)	16 (22.9)	0.415
Dentist, n(%)	27 (21.8)	2 (2.9)	0.000
Physiotherapist, n(%)	5 (4.0)	17 (24.3)	0.000
Midwife, n(%)	3 (2.4)	4 (5.7)	0.237
Pharmacist, n(%)	1 (0.8)	4 (5.7)	0.038
Health technician, n(%)	36 (29.0)	23 (32.8)	0.578
Diagnosed with COVID-19, n(%)	33 (26.6)	15 (21.4)	0.422

<sup>†</sup>The *p* values of gender distribution and profession groups are the results of the Chi-Square test, and the *p* values of the other parameters are the Student's *t*-test results

<sup>‡</sup>Data are expressed as mean ± standard deviation or percentage

COVID: Participants with an active assignment in COVID-19 related services

CONT: Participants without an active assignment in COVID-19 related services

F: Female, M: Male, BMI: Body mass index

**Table 2.** Musculoskeletal disorders of the study groups

	Last 12 months			Last 4 weeks		
	COVID N (%)	CONT N (%)	<i>p</i> <sup>†</sup>	COVID N (%)	CONT N (%)	<i>p</i> <sup>†</sup>
Neck	95 (77)	48 (69)	0.222	98 (79)	46 (66)	<b>0.042</b>
Shoulders	95 (77)	41 (59)	<b>0.008</b>	94 (76)	38 (54)	<b>0.002</b>
Elbow	32 (26)	16 (23)	0.648	41 (33)	15 (21)	0.086
Wrists/hands	61 (49)	22 (31)	<b>0.016</b>	61 (49)	21 (30)	<b>0.009</b>
Upper Back	105 (85)	52 (74)	0.077	105 (85)	46 (66)	<b>0.002</b>
Lower Back	100 (81)	47 (67)	<b>0.035</b>	101 (81)	42 (60)	<b>0.001</b>
Hips/thighs	69 (56)	24 (34)	<b>0.004</b>	70 (56)	22 (31)	<b>0.001</b>
Knees	69 (56)	30 (43)	0.087	67 (54)	31 (44)	0.192
Ankles/feet	76 (61)	30 (43)	<b>0.013</b>	78 (63)	29 (41)	<b>0.004</b>

<sup>†</sup>Chi-Square test

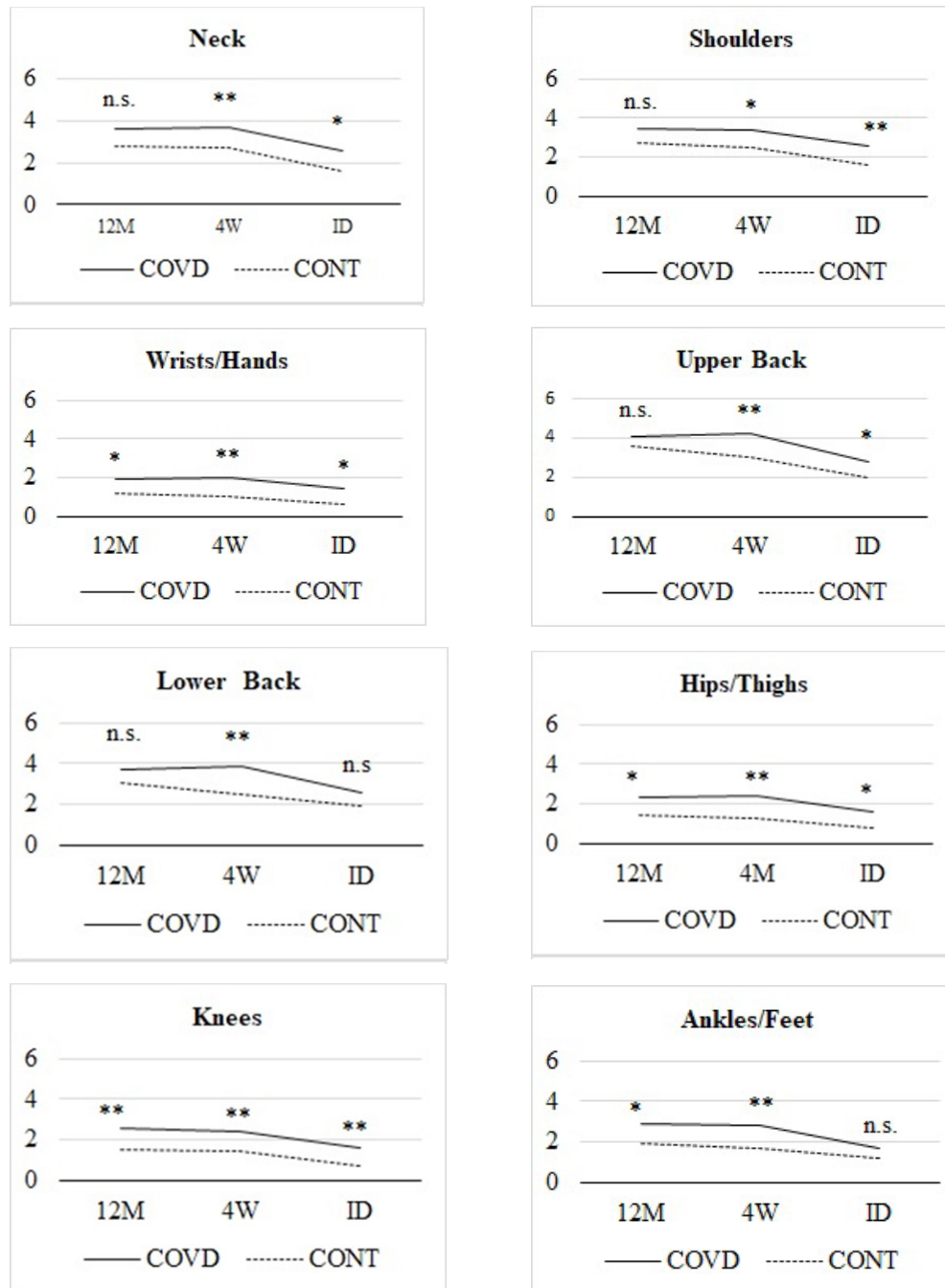
COVID: Participants with an active assignment in COVID-19 related services

CONT: Participants without an active assignment in COVID-19 related services



than in the CONT group compared to the last 12 months. When the last 12-month period was examined, it was observed that pain disorders in the shoulders, wrists/hands, lower back, hips/thighs, and feet were significantly higher in the COVID group compared to the CONT group and that the neck and upper back regions were also added to these anatomical regions in the last 4 weeks.

The comparison of the musculoskeletal pain scores of the groups according to the regions is presented in Figure 1. It was observed that the disorders of pain related to body parts were generally higher at all measurement points in the COVID group compared to the CONT group. When the day the questionnaire was answered was compared with the last one-month period, the reports of pain tended to decrease in both groups.

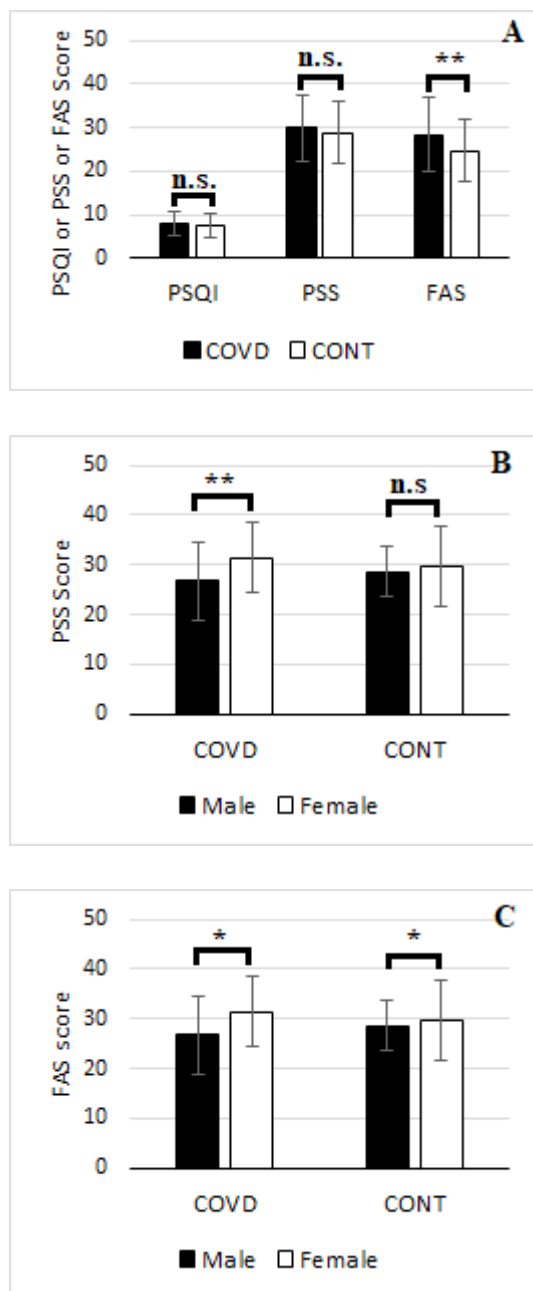


**Figure 1.** Musculoskeletal pain scores in the groups with an assignment in the COVID-19-related departments during the pandemic (COVID) and without an assignment (CONT)

The p-values in the graphs were obtained from Student's t-test. 12M: The last 12-month, 4M: The last 4-week, ID: The interview day. \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*  $p < 0.05$ , n.s.=nonsignificant

The comparison of the participants PSS, PSQI, and FAS scores between the groups is presented in Figure 2A. It was observed that the FAS scores were higher in the COVD group compared to the CONT group. While the PSS scores were similar between genders in the CONT group, they were found to be higher in the female gender in the COVD group (Figure 2B). The FAS scores were found to be higher in the female gender compared to the male gender in the COVD and CONT groups (Figure 2C).

The results of correlation analysis between musculoskeletal disorders and sleep quality, stress and fatigue levels in the last 4 weeks in the COVD and CONT groups are presented in Table 3. In the COVD group, the FAS scores were associated with pain scores of all musculoskeletal regions in the last 4 weeks. Likewise, the PSQI scores were also generally associated with pain scores reported for the last 4 weeks. In the CONT group, the PSQI and FAS scores were associated with pain scores of approximately half of the regions where



**Figure 2.** In the groups with an assignment in the COVID-19-related departments during the pandemic (COVD) and without an assignment (CONT)

A: Comparison of the PSQI, PSS, and FAS results,  
 B: Perceived stress levels by gender,  
 C: Fatigue levels by gender. \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*  $p < 0.05$ , n.s.= nonsignificant

**Table 3.** The relationship between musculoskeletal pain scores and sleep quality, perceived stress and fatigue level

	COVID						CONT					
	PSQI		PSS		FAS		PSQI		PSS		FAS	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Neck	0.352	<b>0.000</b>	0.206	<b>0.022</b>	0.223	<b>0.013</b>	0.353	<b>0.003</b>	0.302	<b>0.011</b>	0.231	0.054
Shoulders	0.311	<b>0.000</b>	0.260	<b>0.004</b>	0.271	<b>0.002</b>	0.375	<b>0.001</b>	0.393	<b>0.001</b>	0.338	<b>0.004</b>
Elbow	0.193	<b>0.032</b>	0.106	0.240	0.206	<b>0.022</b>	0.066	0.585	0.071	0.560	0.232	0.054
Wrists/hands	0.431	<b>0.000</b>	0.300	<b>0.001</b>	0.410	<b>0.000</b>	0.294	<b>0.014</b>	0.327	<b>0.006</b>	0.377	<b>0.001</b>
Upper Back	0.481	<b>0.000</b>	0.464	<b>0.000</b>	0.402	<b>0.000</b>	0.150	0.216	0.253	<b>0.034</b>	0.281	<b>0.018</b>
Lower Back	0.162	0.072	0.165	0.066	0.399	<b>0.000</b>	0.339	<b>0.004</b>	0.300	<b>0.012</b>	0.224	0.064
Hips/thighs	0.282	<b>0.002</b>	0.051	0.571	0.221	<b>0.014</b>	0.151	0.212	0.244	<b>0.042</b>	0.137	0.257
Knees	0.231	<b>0.010</b>	0.159	0.078	0.256	<b>0.004</b>	0.244	<b>0.042</b>	0.335	<b>0.005</b>	0.349	<b>0.003</b>

The *p* values in the graphs came from the Pearson test  
 COVID: Participants with an active assignment in COVID-19 related services  
 CONT: Participants without an active assignment in COVID-19 related services  
 PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index. PSS: Perceived Stress Scale  
 FAS: Fatigue Assessment Scale

musculoskeletal disorders were reported in the last 4 weeks. The PSS scores were found to be associated with other regions except for the wrists/hands region, among the regions with musculoskeletal disorders in the last 4 weeks.

## Discussion

In our study, it was found that healthcare workers who took an active assignment in the diagnosis and treatment of COVID-19 patients (COVD group) had more fatigue and musculoskeletal disorders compared to healthcare workers in the departments that were not directly related to COVID-19 (CONT group). Since sleep quality and stress levels were similar in both groups, it was considered that the difference in fatigue and musculoskeletal disorders was not associated with sleep quality or stress.

The higher level of fatigue in the COVD group may have some reasons such as working hours, sleep quality, or changes in stress level. While the weekly working hours did not change in the COVD group during the pandemic period, it was found that they decreased by approximately 21% in the CONT group, which was considered to be due to the fact that the pandemic departments primarily provided health services in the fight against the COVID-19 pandemic and that health services in other departments that did not provide pandemic services were restricted to reduce the potential risk of transmission from hospitals. Indeed, in a study in which 254 healthcare workers during the COVID-19 pandemic period participated, it was reported that 83.5% of the participants worked 40 hours or more per week [15]. In another study, it was determined that 55.8% of healthcare workers worked more hours than that specified in their contracts during the pandemic period [16]. It has long been known that the level of fatigue is affected by sleep characteristics. The duration and quality of sleep the night before may determine the level of fatigue on the next day [17]. However, in this study, we did not find a difference between the subjective sleep quality scores of the COVD and CONT groups. In another study conducted on nurses during the pandemic in China, it was observed that participants with high levels of anxiety, depression, and stress obtained higher scores from physical and mental fatigue [18]. In the COVD group, the stress level was slightly

higher; however, the difference did not reach statistical significance. On the other wrists/hands, stress was higher in females compared to males in the COVD group.

It is known that musculoskeletal disorders are common among healthcare workers. In our study, we found that the musculoskeletal disorders of all body parts in the last 12 months and last 4 weeks evaluated by the NMQ-E were higher in the COVD group compared to the CONT group [15]. While musculoskeletal disorders of the neck and upper back regions were similar in the last 12 months in the COVD and CONT groups, the disorders in the last 4 weeks were higher in the COVD group compared to the CONT group, the reason for which may be changes in the workload, working hours, sleep quality, and stress levels in the fight against COVID-19. In a study conducted on healthcare workers in China, it was demonstrated that workload and psychological factors were associated with musculoskeletal disorders [19]. While the concept of workload includes excessive weekly working hours, reduced break times during the working day, and standing for a long time, psychological factors refer to mental fatigue and stress. Excessive weekly working hours and reduced break times during the working day may significantly increase musculoskeletal disorders because longer working hours may lead to longer standing in a bad position and exposure of joints to more pressure. In our study, factors such as longer working hours, reduced rest times during work due to a high number of patients, and higher mental fatigue in the COVD group were observed to be associated with the increase in musculoskeletal disorders. Furthermore, working with protective equipment in the fight against COVID-19 may have increased the spine pain of workers since it restricts body movements and adds weight. The pain level of the COVD group was higher in all regions in three time periods (last 12 months, last 4 weeks, last day) compared to the CONT group, and the pain level on the last day was lower in both groups compared to other time periods, which may be because they filled out the form before the end of the day, did not work on the last day due to the shift, and examined a shorter period of time compared to other time periods. In the comparison of the regional pain level between the groups, it was determined that the COVD group had more severe pain in the

wrists/hands, hips/thighs, knees, and ankles/feet regions in the last 12 months and all body parts in the last 4 weeks compared to the CONT group. Considering the time period during which our study was conducted, it was observed that the evaluation results of healthcare workers for the last 4 weeks covered a period of the intense fight against the pandemic, and the evaluation results for the last 12 months covered the pre-pandemic period. Therefore, the high level of musculoskeletal disorders and pain level reported for the last 4 weeks in the COVD group may be related to the working conditions caused by the fight against COVID-19.

In our study, when the results of the correlation analysis between musculoskeletal disorders and sleep quality, stress and fatigue for the last 4 weeks in the COVD and CONT groups were examined, the PSQI and FAS scores were associated with pain scores of almost all regions of the musculoskeletal system in the COVD group. However, this relationship was found for certain regions in the CONT group (See Table 3), which can be explained by the increase in the fatigue level of the COVD group due to longer working hours compared to the CONT group. The increase in the fatigue level may be a reason for the increase in musculoskeletal disorders. In the study conducted by Younan et al. [20] on 2852 nurses, it was observed that the probability of developing musculoskeletal disorders increased as the level of fatigue increased. The most common musculoskeletal disorders is upper back pain (83.7%). In our study, there was a relationship between upper back pain and fatigue level in both the COVD and CONT groups. Furthermore, sleep disorders and musculoskeletal disorders were common among healthcare workers. In the study conducted by Zhang et al. [21] with 397 nurses, it was observed that there was a high prevalence of musculoskeletal disorders and sleep problems among nurses. In a large-scale study conducted by Mork et al. [22] it was demonstrated that there was a positive and dose-dependent relationship between the frequency of sleep problems and the risk of chronic pain in the lower back, neck, and shoulders. In our study, the PSQI scores were not different between the COVD and CONT groups during the pandemic period. However, there was a correlation between pain scores of the neck, shoulders, upper back, and ankles/feet regions and the PSQI scores in both groups. Furthermore, pain scores in other regions in

the COVD group were also associated with the PSQI scores.

### Limitations

Our study has some limitations. The first limitation may be the relatively small number of participants. Increasing the number of participants could increase the representation power. The second limitation is that the questionnaires were applied through the online method rather than face-to-face interviews. However, this approach was relatively inevitable due to pandemic conditions. The final limitation is related to the cross-sectional nature of this study. There is a need for longitudinal studies to observe long-term results.

As a result; healthcare workers who took an active assignment during the COVID-19 pandemic had more musculoskeletal disorders, fatigue levels, and working hours compared to those without an active assignment. It was revealed that healthcare workers working in both pandemic departments and other health services mostly had musculoskeletal disorders in the spine, increased fatigue, decreased sleep quality, and increased stress levels during the COVID-19 pandemic period. Furthermore, it was found that there was a relationship between fatigue, sleep quality and stress, and it was observed that workers working in pandemic departments had more fatigue disorders

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

### References

1. WHO. WHO coronavirus disease (COVID-19 dashboard). Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed October 18, 2021
2. Resmi Gazete. T.C. The Ministry of Health. Regulation to change certain issues of the regulation on specialized education in medicine and dentistry. The Official Gazette of The Republic of Turkey. Available at: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/11/20201126-10.htm>. Accessed November 26, 2020
3. Zhou Y, Yang Y, Shi T, et al. Prevalence and demographic correlates of poor sleep quality among frontline health professionals in liaoning province, China during the COVID-19 outbreak. *Front Psychiatry* 2020;11:520. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00520>
4. Zhu J, Sun L, Zhang L, et al. Prevalence and influencing factors of anxiety and depression symptoms in the first-line medical staff fighting against COVID-19 in Gansu. *Front Psychiatry* 2020;11:386. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00386>

5. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
6. Zhang SX, Liu J, Afshar Jahanshahi A, et al. Corrigendum to "At the height of the storm: healthcare staff's health conditions and job satisfaction and their associated predictors during the epidemic peak of COVID-19". *Brain Behav Immun* 2021;92:245-246. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.021>
7. Rossi R, Socci V, Pacitti F, et al. Mental health outcomes among frontline and second-line health care workers during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic in Italy. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2010185. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10185>
8. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun* 2020;88:559-565. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.049>
9. Heidari M, Borujeni MG, Rezaei P, Kabirian Abyaneh S. Work-related musculoskeletal disorders and their associated factors in nurses: a cross-sectional study in Iran. *Malays J Med Sci* 2019;26:122-130. <https://doi.org/10.21315/mjms2019.26.2.13>
10. The Lancet. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet* 2020;395:922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9)
11. Kahraman T, Genç A, Güz E. The Nordic Musculoskeletal Questionnaire: cross-cultural adaptation into Turkish assessing its psychometric properties. *Disabil Rehabil* 2016;38:2153-2160. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1114034>
12. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turk Psikiyatri Derg* 1996;7:107-115.
13. Eskin M, Harlak H, Demirkiran F, Dereboy Ç. The adaptation of the perceived stress scale into Turkish: a reliability and validity analysis. *New Symp J* 2013;51:132-140. Available at: <http://yenisymposium.com/en/Detail.aspx?MkID=435>. Accessed October 22, 2021
14. Marcellis RG, Lenssen A, Elfferich M, et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38:628-634. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117710>
15. Kaffle K, Shrestha DB, Baniya A, et al. Psychological distress among health service providers during COVID-19 pandemic in Nepal. *PloS One* 2021;16:e0246784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246784>
16. Kok N, Van Gurp J, Teerenstra S, et al. Coronavirus Disease 2019 immediately increases burnout symptoms in ICU professionals: a longitudinal cohort study. *Crit Care Med* 2021;49:419-427. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004865>
17. Cho H, Brzozowski S, Knudsen ÉNA, Steege LM. Changes in fatigue levels and sleep measures of hospital nurses during two 12-hour work shifts. *J Nurs Adm* 2021;51:128-134. <https://doi.org/10.1097/NNA.0000000000000983>
18. Zhan YX, Zhao SY, Yuan J, et al. Prevalence and influencing factors on fatigue of first-line nurses combating with COVID-19 in China: a descriptive cross-sectional study. *Curr Med Sci* 2020;40:625-635. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2226-9>
19. Dong H, Zhang Q, Liu G, Shao T, Xu Y. Prevalence and associated factors of musculoskeletal disorders among Chinese healthcare professionals working in tertiary hospitals: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:175. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2557-5>
20. Younan L, Clinton M, Fares S, Jardali FE, Samaha H. The relationship between work-related musculoskeletal disorders, chronic occupational fatigue, and work organization: a multi-hospital cross-sectional study. *J Adv Nurs* 2019;75:1667-1677. <https://doi.org/10.1111/jan.13952>
21. Zhang Y, Duffy JF, De Castillero ER, Wang K. Chronotype, sleep characteristics, and musculoskeletal disorders among hospital nurses. *Workplace Health Saf* 2018;66:8-15. <https://doi.org/10.1177/2165079917704671>
22. Mork PJ, Vik KL, Moe B, Lier R, Bardal EM, Nilsen TIL. Sleep problems, exercise and obesity and risk of chronic musculoskeletal pain: the Norwegian HUNT study. *Eur J Public Health* 2014;24:924-929. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt198>

**Ethics committee approval:** Approval for the study was obtained from the Ministry of Health and Trakya University Faculty of Medicine Scientific Research Ethics Committee (date: 22/05/2020 and decision number: 09/34).

#### Contributions of the authors to the article

N.E.K., M.K. and L.O. conceived the study design. N.E.K. and S.S.G. was involved in data collection. M.K. performed the statistical analysis. N.E.K., S.S.G. and M.K. interpreted data and prepared the manuscript draft. L.O. and S.S.G. critically reviewed the final version of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

# Ratlarda deneysel spinal kord yaralanmasında Hesperidin'in nöroprotektif etkisi

## Neuroprotective effect of Hesperidin on experimental spinal cord injury in rats

Hasan Ali Aydın, Emrah Keskin

Gönderilme tarihi:14.01.2022

Kabul tarihi:02.02.2022

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, ratlarda deneysel omurilik yaralanmasında farklı dozlarda hesperidin (HSP) oksidatif hasara karşı koruyucu etkisini histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler kullanarak araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışma 4 grup ve her grupta 10 adet Wistar albino cinsi rat olacak şekilde planlandı. Grup 1 (kontrol grubu): laminektomi yapıldı. Laminektomi sonrası üç gruba (G2, G3, G4) travma uygulandı. Grup 2 (patoloji grubu): laminektomi yapıldı ve ekstradural klip uygulandı. Grup 3 (düşük doz HSP): laminektomi yapıldı, ekstradural klip uygulandı ve tek doz düşük doz HSP intraperitoneal olarak verildi (50 mg/kg). Grup 4 (yüksek doz HSP): laminektomi yapıldı, ekstradural klip uygulandı ve tek doz yüksek doz HSP intraperitoneal olarak verildi (100 mg/kg). Nöroprotektif etkiyi değerlendirmek için alınan doku örnekleri biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi.

**Bulgular:** Travma gruplarındaki inflamatuvar bulgular ve nöron sayısının morfometrik sonuçları, Grup 4'te diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyiydi. Klinik motor muayene ve eğik düzlem test sonuçları açısından gruplar arasında fark yoktu. Her iki tedavi grubunda (Grup3, Grup4), lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit anlamlı bir farklılık gözlemlenmezken ( $p>0,05$ ); total antioksidan plazma seviyelerinde kontrol ve patoloji gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlendi ( $p:0,001$ ).

**Sonuç:** Sonuçlarımız, yüksek doz HSP' nin spinal kord hasarında nöronların sayısındaki azalmaya olumlu etkisi ve hafif dejenerasyon bulguları ile nöroprotektif etki sağlayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hesperidin, spinal kord yaralanma, nöroprotektif etki.

Aydın HA, Keskin E. Ratlarda deneysel spinal kord yaralanmasında Hesperidin'in nöroprotektif etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:451-459.

### Abstract

**Purpose:** In this study, we aimed to investigate the protective effect of different doses of Hesperidin (HSP) against oxidative damage in experimental spinal cord injury in rats using histopathological and biochemical evaluations.

**Material and methods:** The study was planned as four groups and 10 Wistar albino rats in each group. Group 1 (control group): laminectomy was performed. Trauma was applied to three groups (G2, G3, G4) after laminectomy. Group 2 (pathology group): laminectomy was performed, and an extradural clip was applied. Group 3 (low dose HSP): laminectomy was performed, an extradural clip was applied, and a single low dose HSP was administered intraperitoneally (50 mg/kg). Group 4 (high-dose HSP): laminectomy was performed, an extradural clip was applied, and a single high-dose HSP was administered intraperitoneally (100 mg/kg). Tissue samples taken to evaluate the neuroprotective effect were examined biochemical and histopathological.

**Results:** Morphometric results of inflammatory findings and neuron number in the trauma groups were significantly better in Group 4 than in the other groups. There was no difference between the groups regarding clinical motor examination and inclined plane test results. Malondialdehyde, the end product of lipid peroxidation, did not differ significantly in both treatment groups (Group3, Group4) ( $p>0.05$ ); A statistically significant difference was observed in total antioxidant plasma levels compared to the control and pathology groups ( $p:0.001$ ).

**Conclusion:** Our results suggest that high-dose HSP may provide a neuroprotective effect with its positive impact on decreasing the number of neurons in spinal cord damage and mild degeneration findings.

**Key words:** Hesperidin, spinal cord injury, neuroprotective effect.

Aydın HA, Keskin E. Neuroprotective effect of Hesperidin on experimental spinal cord injury in rats. Pam Med J 2022;15:451-459.

## Giriş

Travmatik omurilik hasarı kişisel, sosyal ve psikolojik etkileri, iş gücü kaybı, finansal sonuçları göz önüne alındığında ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir [1]. Majör omurilik yaralanmaları sonrasında beyindeki inen ve çıkan nöral sistemlerin omurilikteki bağlantıları bozulur ve lezyon altında değişen derecelerde motor ve duyu kaybı gelişir. Travmatik omurilik yaralanmasının dünyadaki yıllık görülme sıklığı milyonda 15-40 olarak bildirilmiştir [2]. Spinal kord yaralanmasının (SKY) patofizyolojisi akson, kan damarı ve hücre membranlarının hasarına neden olan primer hasar ile başlar. Birincil yaralanma mekanik hasarı ifade eder. Bu primer mekanik yaralanma ikincil hasar fazı ile devam eder. İkincil yaralanma ise travma sonrası ilerleyici hücre hasarını ve geç apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanan süreci ifade eder [3, 4]. Travma sonrası medulla spinaliste oluşan iskemi patogenezi için Hall ve Walf'un [5] hipotezleri halen geçerliliğini korumaktadır. Bu hipotezde medulla spinalis kan akımının azalmasında temel mediatör olarak mikrovasküler lipid peroksidasyonu görülmektedir. Serbest radikallerce indüklenen lipid peroksidasyonu ve nötrofillerden salınan oksijen radikalleri spinal kordun hasarlanmasında rol oynar.

Antioksidanlar ise etkilerini reaktif oksijen ürünleri (ROS)'nin oluşumunu önleyerek ve/veya temizleyerek gösterirler. Eksojen kaynaklı antioksidanların birçoğu bugün yaygın olarak kullandığımız gıdalarda bulunmaktadır [6]. Flavonoidler de bu bileşikler arasındadır. Flavonoidlerin antioksidan özelliklerinin yanında antiinflamatuvar, antiviral, antiallerjik, antitrombotik ve diğer özelliklerinin de bulunduğunu gösterilmiştir [7]. Hesperidin (HSP) turunçgillerde bol miktarda bulunan bir flavanon glikozit olup, bitki savunmasında rol oynadığına inanılmaktadır [8]. Bu bileşiğin, antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri ile ilişkili olarak önemli bir nöroprotektif özelliğe sahip olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur [9, 10].

Bu çalışmada, ratlarda oluşturulan deneysel SKY'sında farklı dozlardaki HSP'nin, oksidatif hasara karşı koruyucu etkisini histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirdik.

## Gereç ve yöntem

Bu deneysel çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun Etik Kurulu'nun onayı alınarak; Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı, biyokimya ve patoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. 350-450 g ağırlığındaki toplam 40 adet Wistar Albino cinsi erkek rat rastgele olarak eşit sayıda dört gruba ayrıldı (n=10, toplam:40). Hayvanlar, deney süresince sabit bir sıcaklığın (18°C-21°C) altında tutularak, yeterli beslenme ve fotoperiyod (12 saat aydınlık/karanlık döngüsü) sağlandı.

## Çalışma grupları

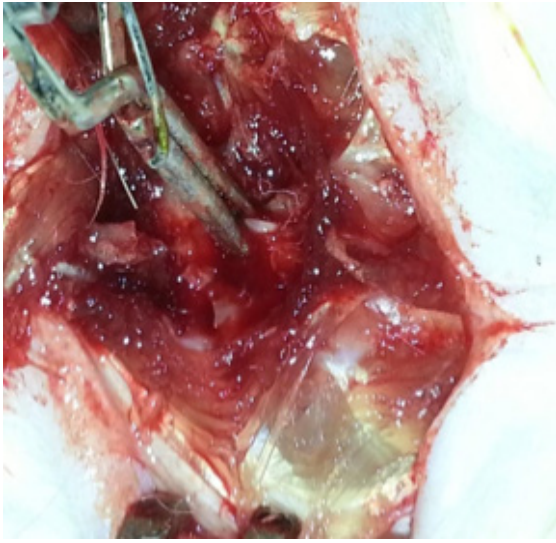
Kontrol grubuna sadece laminektomi uygulandı. Laminektomi sonrası kalan üç gruba travma uygulandı. Grup 1: (kontrol grubu, n:10) spinal travma yapılmayan ve herhangi bir tedavi verilemeyen grup; Grup 2: (patoloji grubu, n:10) spinal travma yapılan herhangi bir tedavi verilemeyen grup; Grup 3: (Düşük doz HSP, n:10) spinal travma uygulanan ve düşük doz HSP verilen (50 mg/kg) grup; Grup 4: (Yüksek doz HSP, n:10) spinal travma uygulanan ve yüksek doz HSP verilen (100mg/kg) gruptu.

## Cerrahi prosedür

Cerrahi işlem öncesi her deney hayvanına 10 mg/kg intramüsküler ksilazin (5 mg/kg; Bioveta, Ankara, Türkiye) ve 80 mg/kg intramüsküler ketamin HCl (Pfizer, İstanbul, Türkiye) ile genel anestezi sağlandı. Lomber bölge traş edildikten sonra operasyon bölgesi povidon ile sterilize edildi. T5 ve T12 spinöz çıkıntıları arasında uzanan orta hat cilt insizyonu yapıldı. Lumbosakral fasya longitudinal olarak açıldı ve paraspinal kaslar T7-T10 laminasını ortaya çıkarmak için bilateral olarak subperiosteal olarak diseke edildi. T7-T10 laminektomi ve flavektomi sonrası epidural yağ dokusu çıkarıldı ve dura mater açığa çıkarıldı. Bu işlemler sırasında dural defekt gözlenmedi. Bipolar koter ile hemostaz sağlandı. Epidural boşluk, standart spinal travma modeline (Rivlin ve Tator [11]; spinal kord travma modeli) uyacak şekilde lateral olarak genişletildi. Grup 2, 3 ve 4'teki ratların T9 seviyesinde spinal kordu mikroskop altında anevrizma klipi kullanılarak 1 dakika süreyle hasarlandı (Yasargil FE 750, Valley, Aesculap, PA, USA) (Şekil 1). Travma sonrası tabakalar



anatomik planda kapatılarak ratların normal şekilde uyandırılması sağlanarak cerrahi işlem sonlandırıldı. Cerrahi prosedürün herhangi bir aşamasında dura hasarı gözlenen denekler çalışma dışında bırakıldı. İşlem sonunda Grup 3 deneklere 50 mg/kg HSP intraperitoneal olarak uygulandı. Aynı şekilde Grup 4 deneklere 100mg /kg HSP intraperitoneal olarak uygulandı. Ratlar ameliyattan 24 saat sonra öldürücü dozda pentobarbital (200 mg/kg, Bioveta, Ankara, Türkiye) ile sakrifiye edildi. Ardından cerrahi alan yeniden açıldı ve hasarlanmış omurilik dikkatlice çıkarıldı. Çıkarılan omurilik örnekleri biyokimyasal ve histopatolojik açıdan değerlendirildi.



**Şekil 1.** Cerrahi işlem sırasında anevrizma klibi ile T9 seviyesindeki omurilik kompresyonunu gösteren intraoperatif fotoğraf

### **Klinik motor muayene**

Çalışmamızda, Rivlin ve Tator [11] tarafından tarif edilen eğik düzlem testi kuyruk üzerine ağırlı uyaran uygulanarak yapılarak ratlarda fonksiyonel düzleme değerlendirildi. Periyodik olarak (8 saatte bir) klinik motor muayene yapıldı.

### **Biyokimyasal değerlendirme**

Biyokimyasal veriler, travmatik spinal kord dokusundaki Malondialdehit (MDA) düzeyleri ve Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçülerek elde edildi.

**MDA çalışması:** Serum ve doku MDA düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle Agilent 1200 markalı HPLC (Münih, Almanya) cihazında Immundiagnostik

markalı MDA'nın ticari kitleri (Bensheim, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Çalışmanın prensibi derivasyon reaktifi ile yapılan örnek hazırlama işlemi sonucu MDA floresan bir ürüne çevrilmesine dayanır. Floresan ürüne çevrilen MDA içeren 20 µl reaksiyon karışımı 30°C'de reverse faz C18 kolon kullanılarak ayrıştırılması sonrası 515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyonunda florometrik ölçümü yapılır. Yöntemin dedeksiyon limiti 0,15 µmol/L ve linearitesi 100 µmol/L'dir.

**TAS çalışması:** Serum ve doku total antioksidan seviyesi Immun Diagnostic (Bensheim, Germany) firmasının ticari ImAnOx (TAS/TAC) kiti ile çalışıldı. Bu testin ölçüm prensibi bilinen miktarda ekzojen hidrojen peroksidin örneğe eklenmesi sonrası örnekteki antioksidanlar ile hidrojen peroksidin reaksiyonuna dayanır. Örnekteki antioksidanlar eklenen hidrojen peroksidin belirli bir kısmını uzaklaştırır, artan hidrojen peroksit enzimatik reaksiyon ile TMB'yi renkli bir bileşiğe dönüştürür. Oluşan renkli bileşik fotometrik yöntemle ölçülür.

ELISA okuyucu cihazında 450 nm'de enzim içeren örnekler ile enzim içermeyen örneklerin absorbansları alındı. Sonuçlar enzim içermeyen örneğin/kalibratörün optik dansitesinden enzim içeren örneğin/kalibratörün optik dansitesinin çıkarılması sonrası elde edilen delta optik dansite ( $\Delta OD$  örnek/kalibratör) kullanılarak hesaplandı.

### **Histopatolojik ve morfometrik değerlendirme**

Histolojik incelemeler amacıyla, spinal kord örnekleri nötral tamponlu %10'luk formalin solüsyonunda fikse edilerek 1 hafta buzdolabında 4°C'de saklandı ve daha sonra taze fiksateye alındı. Fikse doku örnekleri parafine gömülerek, mikrotom ile horizontal düzlemde 5 mikron kalınlığında kesildi. Her örnekten hasarlı kord segmentinin ortası merkez alınarak üç düzeyde kesitler elde edildi: (i) hasarlı kord segmentinin tam ortası, (ii) 3 mm rostrali ve (iii) 3 mm kaudali. Lam üzerine alınan kesitler hematoksilin ve eozin (H&E) yardımıyla boyanarak ışık mikroskopunda ödem, konjesyon, hemoraji, nöronal dejenerasyon ve nöron kaybı açısından değerlendirildi. Hasarlı kord segmentinin orta kısmından elde edilen kesitler, ayrıca kristal viyole ile boyanarak, görüntü analizi programı ile (Leica QWINPlus v.3.1.0; Leica, Solms, Germany) nöron kaybı

açısından incelendi. Her kesitte gri maddede rasgele 10 alan seçilerek X100'lük büyütmede nöron sayıları belirlendi.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Veri setinde yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle; kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlu ShapiroWilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 4 grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), anlamlı çıkan değişkenlerin 2'li alt grup karşılaştırmalarında Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 4 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda  $p$  değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

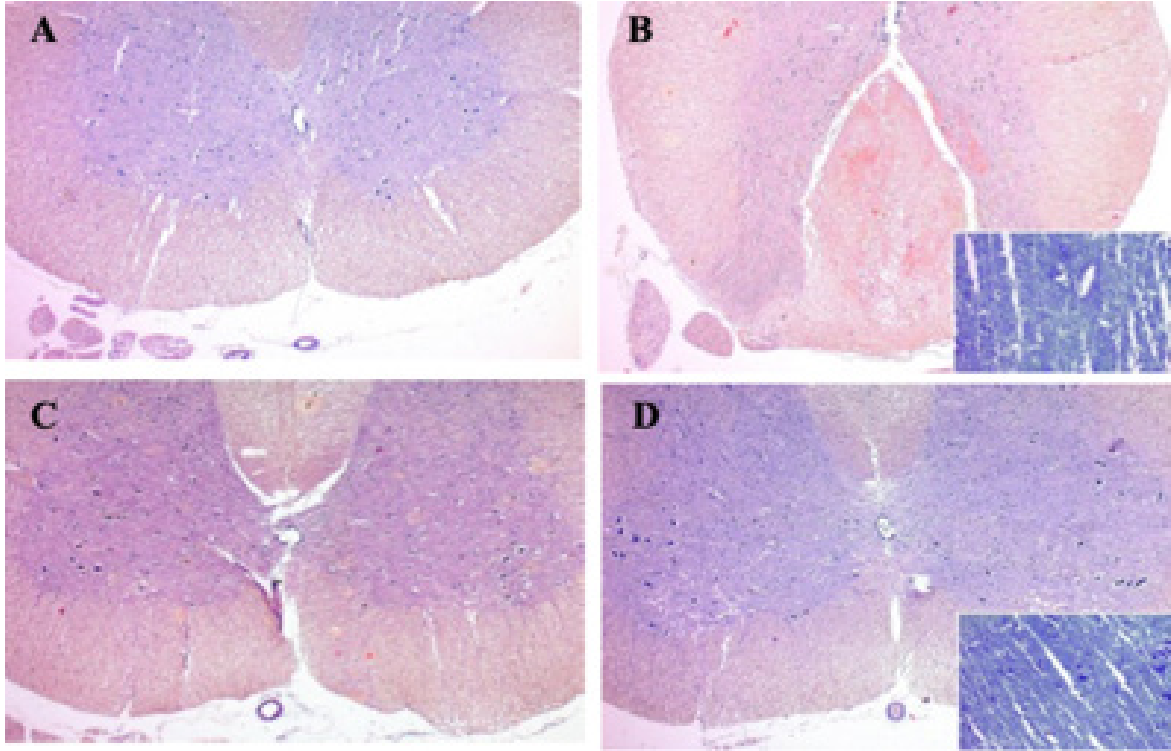
## Bulgular

### Biyokimyasal değerlendirme sonuçları

Oksidan ve antioksidan durumu ile ilgili biyokimyasal sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında medyan serum MDA değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Grup 3 ve Grup 4'ün Serum TAS değerlerinde kontrol ve patoloji gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

### Histopatolojik değerlendirme sonuçları

Histolojik değerlendirmede Grup1'de normal spinal kord dokusuna ait histolojik görünüm izlendi (Şekil 2A). Patoloji grubunda ödem ve hemoraji ile birlikte gri maddede belirgin nöronal dejenerasyon görüldü (Şekil 2B). Grup 3 ve Grup 4'de hafif derecede ödem ve konjesyonun yanı sıra kısmi nöronal dejenerasyon bulguları izlendi (Şekil 2C, 2D).



**Şekil 2A.** Grup 1'de nöronların düzenli dağılım gösterdiği normale yakın histolojik özelliklerin izlendiği spinal kordun mikroskopik görünümü (H&E; X100); **2B.** Grup 2'de ödem, hemoraji ve gri maddede belirgin nöronal dejenerasyon (H&E; X100) – (sağ alt köşede nöron hücre kaybı kristal viyole boyası ile gösterilmiştir); **2C.** Grup 3 nöron dejenerasyonunda ve hücre kaybında Grup 2'ye kıyasla göreceli azalma (H&E; X100); **2D.** Grup 4'de dejeneratif değişikliklerde ve hücre kaybında göreceli azalma (H&E; X100) – (sağ alt köşede nöron hücre kaybı kristal viyole boyası ile gösterilmiştir)

### Morfometrik sonuçlar

Yapılan incelemede nöron sayıları ile ilgili değerler Tablo 2'de verilmiştir. Nöron sayıları gruplar arası karşılaştırıldığında; Grup 1 ile Grup 4 arasında, Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır

(sırasıyla  $p=0,442$ ,  $p=0,234$ , Tablo 2). Grup 1'e kıyasla Grup 2 ve Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı şekilde nöron sayısı azalmıştır (sırasıyla,  $p=0,021$ ,  $p=0,028$ , Tablo 2). Ancak, Grup 4'deki deneklerde Grup 2 ve Grup 3'teki deneklere kıyasla nöron sayılarında anlamlı artış olduğu gözlemlendi (sırasıyla,  $p=0,015$ ,  $p=0,038$ , Tablo 2).

**Tablo 1.** Serum MDA ve TAS değerleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
Serum MDA	1,92 (1,36-3,32)	1,94 (1,52-2,84)	2,40 (1,61-4,35)	1,85 (1,58-2,78)	0,582
Serum TAS	272,29±33,94	300,13±24,58	148,13±35,20	162,13±27,88	<0,001

MDA: Malondialdehit, TAS: Total Antioksidan Seviye

**Tablo 2.** Tüm Grupların nöron sayılarının analiz sonuçları

Grup	Denek sayısı	Nöron sayısı
G1	10	16,25±3,59 <sup>a,b,c</sup>
G2	10	11,03±2,57 <sup>a,d,e</sup>
G3	10	12,1±2,37 <sup>b,d,f</sup>
G4	10	14,9±3,01 <sup>c,e,f</sup>

Ortalama ± standart sapma olarak verilen veriler. P 0,05 düzeyinde anlamlı; a: G1 ve G2 arasında ( $p=0,021$ ); b: G1 ve G3 arasında ( $p=0,028$ ); c: G1 ve G4 arasında ( $p=0,442$ ); d: G2 ve G3 arasında ( $p=0,234$ ); e: G2 ve G4 arasında ( $p=0,015$ ); f: G3 ve G4 arasında ( $p=0,038$ )

### Tartışma

SKY fiziksel, duygusal ve ekonomik boyutu ile toplumun geniş bir kesimini etkilemektedir. 1950'lerden bu yana rehabilitasyon tedavisinin sürekli olarak gelişmesine rağmen, spinal kord hasarının iyileştirici bir tedavisi yoktur [12, 13]. Deneysel omurilik kontüzyonu modelleri sıklıkla SKY' sının patofizyolojisini anlayarak etkili tedavi yöntemleri geliştirmeyi hedeflemektedir [14]. Bu çalışmada deneysel SKY modelimizde HSP'nin gerek biyokimyasal gerek ise histopatolojik etkilerini inceledik.

SKY, lokal ve sistemik sekonder mekanizmaları tetikleyerek, esas olarak yaygın hücre ölümünden sorumlu olan kronik bir inflamatuvar duruma neden olur [15]. Omurilik yaralanmalarında birincil yaralanmayı önlemenin imkânsız olmasından dolayı araştırmacıların geliştirmeye çalıştığı tedavi stratejileri ikincil yaralanmaları önlemeyi amaçlamaktadır [16]. Erken evrede, klinikte omurilik yaralanmasının geleneksel tedavisi, yüksek dozlarda metilprednizolon (MP) ile kombine cerrahi tedavidir [17]. MP'nun omurilik kan akışını arttırmak ve inflamatuvar

yanıtı sınırlamak gibi birçok avantajı olmasına rağmen, potansiyel zararları da mevcuttur. Güncel kılavuzların çoğu, akut SKY için rutin MP uygulamasını önermemektedir [18, 19]. Bu nedenle, SKY için farklı terapötik ajanlar (baicalein, graviola, melatonin gibi) deneysel çalışmalarda araştırılmaya devam etmektedir [20-22].

Antioksidatif, anti-inflamatuvar, anti-mutajenik ve anti-kanserojen özellikler, temel hücresel enzim fonksiyonlarını modüle etme kapasiteleri olmasından dolayı polifenolik yapıya sahip flavonoidler de SKY tedavisi için araştırılan bileşikler arasındadır [23]. HSP (Hesperetin 7-O-rutinosit veya Hesperitin-7-rhamnoglucoside), birçok turuncgil bitkisi tarafından ikincil bir metabolit olarak sentezlenen bir biyoflavonoiddir ve bu bitkilerin meyve sularında ve kabuklarında bol miktarda bulunur [24]. HSP antiinflamatuvar etkilerinin yanında apoptoz, enfeksiyon, oksidatif stres, nörotoksositeye karşı aktif olduğu bildirilmiştir [25-27]. Çalışmamızda HSP'nin spinal kord yaralanmasında antiinflamatuvar, anti-oksidan ve nöroprotektif etkisini ortaya koymayı amaçladık.

İnflamasyon, zararlı uyarılara ve doku hasarına yanıt olarak ortaya çıkan bir savunma mekanizmasıdır. Nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, sağlık bozukluklarının ana nedeni uzun süreli inflamasyondur [28]. Yapılan bazı çalışmalarda, inflamasyonun nöral doku onarımını bloke etmede de önemli bir rol oynadığını; serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu, omurilik nöronlarının oksidatif ölümüne neden olduğu, omurilik kan akışını azalttığı; vasküler değişikliklerin ödeme, nekroz ve iskemiye yol açtığı gösterilmiştir [29, 30].

Flavonoidlerin antiinflamatuvar aktivitelerinde yer alan moleküler mekanizmaların siklooksijenaz-2, lipoksijenaz ve indüklebilir NO sentaz gibi proinflamatuvar enzimlerin inhibisyonu, NF-kB'nin inhibisyonu ve aktive edici protein-1 ve faz II antioksidan detoksifiye edici enzimlerin, mitojenle aktive olan protein kinazın, protein kinaz C'nin ve nükleer faktör-eritroid 2-ilişkili faktör 2'nin aktivasyonu olduğu öne sürülmüştür [19, 20]. SKY'sı sonrası flavonoidlerin nöroprotektif özellikleri, miyelin akson kaybını, glial skar oluşumunu ve astrosit proliferasyonunu azaltarak gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca, flavonoidler spinal kordda beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve glial hücre dizisinden türetilmiş nörotrofik faktör gibi nörotrofik faktörler artırabilir ve büyüme sinyal yolunun deaktivasyonunu azaltabilir [17]. SKY sonrası lipid peroksidasyon ölçümü yapılan bir çalışmada MDA düzeylerine erken dönemde (travmadan 1dk., 15 dk., 1-2 ve 4 saat sonra) bakılmış ve MDA düzeyinin 15 dk. sonra artmaya başladığını, 1.saatte maksimuma ulaştığını ve daha sonra düştüğünü göstermişler [31].

Flavonoid olan icariinin, omurilik yaralanmasından sonra inflamasyonu, lipid peroksidasyonunu ve apoptozu önleyebildiğini, omuriliğin histopatolojik hasarını azaltabildiğini, motor fonksiyonunu iyileştirebildiğini, omurilik dokusunu etkili bir şekilde koruyabildiğini ve belirgin bir nöroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermişler [32]. Wang ve ark. [33] SKY sonrası fonksiyonel iyileşme, kavite oluşumu, astrosit aktivasyonu ve sinir rejenerasyonunda bir flavonoid olan quercetin'in rollerini belirlemek için yaptıkları çalışmada quercetin'in akut SKY'den sonra lokomotor ve elektrofizyolojik fonksiyonel iyileşmeyi, astrosit aktivasyonunu ve aksonal rejenerasyonu teşvik ettiğini bulmuşlardır. Antioksidan içeren bir flavon olan

chrysinin, antiapoptotik özelliğinin, bir sıçan SKY modelinde SKY'nin neden olduğu nörolojik defisitleri azaltmak için endojen biyobelirteçlerin modülasyonu ve nöronal apoptoz yoluyla hem motor hem de duyu fonksiyonların iyileşmesini desteklediğini gösterilmiştir [34]. Öztanır ve ark. [35] global serebral iskemi-reperfüzyon modeli uyguladıkları çalışmada HSP tedavisinin oksidatif etkileri önemli ölçüde tersine çevirdiği ve nörodejeneratif histopatolojinin gelişimini engellediğini göstermişlerdir. Bu etkinin HSP'nin muhtemelen güçlü antioksidan ve serbest radikal süpürücü özelliklerinin bir sonucu olduğunu ifade etmişlerdir. Sisplatinin yarattığı oksidatif stresin santral ve periferik sinir sistemi üzerine toksik etkiye HSP'in eklenmesiyle antioksidan enzim seviyelerinin artırdığı, Tiyobütirikasit reaktif madde seviyelerini, elektromyografi değişikliklerini ve dokudaki histolojik değişiklikleri azalttığı belirtilmiş ve bu durumun HSP'in antioksidan, antiinflamatuvar serbest radikalleri temizleyebime özelliğinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır [36].

Litaratürde yapılan çalışmalarda HSP'nin antioksidan etkisi biyokimyasal parametreler ile gösterilmiş olmasına rağmen bizim yaptığımız çalışmanın biyokimyasal incelemelerinde (MDA, TAS) istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bu durum, HSP'nin çalışma esnasında uygulama dozunun ve uygulama zamanının farklılığı ile ilgili olabileceği veya antioksidan etkisini, incelediğimiz biyokimyasal parametrelerden farklı parametreler üzerinden gösterdiği veya çalışılan parametrelerin antioksidan etkinin gösterilmesinde yeterli olamayabileceği sonucuna vardık. Tamilselvam ve ark. [27] insan nöroblastom SK-N-SH hücrelerinde rotenon kaynaklı apoptozu karşı HSP'nin nöroprotektif etkilerini araştırmak için yaptıkları bu çalışmada HSP'nin bir nöroblastom hücre hattında antioksidan, mitokondriyal fonksiyonun korunması ve antiapoptotik özellikleri nedeniyle rotenona karşı nöroprotektif etkisini uyguladığını göstermişlerdir. Ishola ve ark. [37] ise çalışmalarında HSP takviyesi alan sineklerin, yalnızca gıda ortamında yetiştirilen sineklere kıyasla yumurtlama, larva hareketliliği ve tırmanma aktivitesinde doza bağlı bir artış sebebi ile HSP'nin Parkinson ve Alzhemier patogenezinin iyileştirilmesinde potansiyel bir nöroprotektif ajan olabileceği sonucuna varmışlardır. Başka bir deneysel çalışmada ise, paklitaksel kaynaklı periferik nöropati sonucu

gelişen nöropatik ağrıyı HSP'nin hafifletebileceği sonucuna varılmıştır [38]. Ek olarak toksisite üzerine etkileri ile ilgili bir çalışmada, bir insektisit olan Emamectin Benzoate bağlı sıçanların beyinde oluşan toksik etkilere HSP'nin koruyucu etkileri olduğu görülmüştür [39]. SKY kaynaklı motor disfonksiyonu ve nöro-patolojik dejenerasyonu iyileştirip iyileştirmedini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada HSP'in nöropatolojik değişiklikleri (kanama, inflammatuar hücre infiltrasyonu ve doku kaybı gibi) ve tümör nekrotik faktör- $\alpha$  ve interlökin-1 $\beta$  dâhil olmak üzere proinflammatuar sitokinleri azalttığını ek olarak, süperoksit dismutaz, katalaz, nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör-2 ve heme oksijenaz-1 gibi oksidatif stres ile ilgili moleküllerinde HSP tedavisi ile arttığı görülmüştür. Bu bağlamda, heme oksijenaz-1'in eşzamanlı yukarı regülasyonu ile lökomotor fonksiyonunun iyileşmesinin ve doku onarımının hızlandığı görülmüştür [40]. Yurtal ve ark. [41] yapmış olduğu çalışmada HSP'in, omurilik yaralanmasını takiben akut dönemde antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkiler gösterdiğini; bu nedenle HSP'in SKY'sında nöroprotektif ve terapötik etkinlik gösterdiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda histopatolojik olarak G3 ve G4'te ödem ve konjesyonu G1 ve G2'ye kıyasla daha az gözlemledik. Ayrıca nöron sayılarında azalma G4'te en az gözlenirken; bu azalmanın istatistiksel olarak ta gerek G2 gerek ise G3'ye kıyasla anlamlı olduğunu gözlemledik (sırasıyla,  $p=0,015$ ,  $p=0,038$ , Tablo 2).

Sonuç olarak, tüm bu bulgular ışığında HSP'nin, SKY'sında sekonder hasarın önlenmesinde olumlu etkileri sebebiyle nöroprotektif ve terapötik etkinliği olduğu söylenebilir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

#### Kaynaklar

1. Hachem LD, Ahuja CS, Fehlings MG. Assessment and management of acute spinal cord injury: from point of injury to rehabilitation. *J Spinal Cord Med* 2017;40:665-675. <https://doi.org/10.1080/10790268.2017.1329076>
2. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine* 2001;26:2-12. <https://doi.org/10.1097/00007632-200112151-00002>

3. Katoh H, Yokota K, Fehlings MG. Regeneration of spinal cord connectivity through stem cell transplantation and biomaterial scaffolds. *Front Cell Neurosci* 2019;13:248. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00248>
4. Dimitrijevic MR, Danner SM, Mayr W. Neurocontrol of movement in humans with spinal cord injury. *Artif Organs* 2017;39:823-833. <https://doi.org/10.1111/aor.12614>
5. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg* 1986;64:951-961. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.64.6.0951>
6. Stavric B. Role of chemopreventers in human diet. *Clin Biochem* 1994;27:319-332. [https://doi.org/10.1016/0009-9120\(94\)00039-5](https://doi.org/10.1016/0009-9120(94)00039-5)
7. Rashid MI, Fareed MI, Rashid H, et al. Flavonoids and their biological secrets. *Plant and Human Health* 2019;2:579-605. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-03344-6\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-030-03344-6_24)
8. Hirata A, Murakami Y, Shoji M, Kadoma Y, Fujisawa S. Kinetics of radical-scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression. *Anticancer Res* 2005;25:3367-3374.
9. Nones J, de Sampaio E Spohr TCL, Gomes FCA. Hesperidin, a flavone glycoside, as mediator of neuronal survival. *Neurochem Res* 2011;36:1776-1784. <https://doi.org/10.1007/s11064-011-0493-3>
10. Hajialyani M, Hosein Farzaei M, Echeverría J, Nabavi SM, Uriarte E, Sobarzo Sanchez E. Hesperidin as a neuroprotective agent: a review of animal and clinical evidence. *Molecules* 2019;24:648. <https://doi.org/10.3390/molecules24030648>
11. Rivlin AS, Tator CH. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. *Surg Neurol* 1978;10:38-43.
12. Donnelly DJ, Popovich PG. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2008;209:378-388. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.06.009>
13. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 1991;75:15-26. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.1.0015>
14. Young W. Spinal cord contusion models. *Prog Brain Res* 2002;137:231-255. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(02\)37019-5](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(02)37019-5)
15. Kang Y, Ding H, Zhou H, et al. Epidemiology of worldwide spinal cord injury: a literature review. *J Neuro-Oncol* 2018;6:1-9. <https://doi.org/10.2147/JN.S143236>
16. Sengul G, Coban MK, Cakir M, et al. Neuroprotective effect of acute interferon-beta 1B treatment after spinal cord injury. *Turk Neurosurg* 2013;23:45-49. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.6651-12.1>

17. Zhang P, Hölscher C, Ma X. Therapeutic potential of flavonoids in spinal cord injury. *Rev Neurosci* 2017;28:87-101. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0053>
18. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury: point. *Neurosurgery* 2014;61:32-35. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000393>
19. Walters BC, Hadley MN, Hurlbert RJ, et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries: 2013 update. *Neurosurgery* 2013;60:82-91. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000430319.32247.7f>
20. Keskin E, Elmas Ö, Şahin Keser HH, Guven B. Efficacy of *Annona muricata* (graviola) in experimental spinal cord injury: biochemical and histopathological analysis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2022;28:233-241. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2021.70728>
21. Zhao R, Wu X, Bi XY, Yang H, Zhnag Q. Baicalin attenuates blood-spinal cord barrier disruption and apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway after spinal cord injury. *Neural Regen Res* 2022;17:1080-1087. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.324857>
22. Egemen E, Öcal Ö, Börcek AÖ, et al. İyonize radyasyon sonrası gelişen oksidatif beyin ve spinal kord hasarını iyileştirmede deksametazon ve melatoninin etkilerinin sıçan modelinde karşılaştırılması. *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg* 2021;7:83-95. <https://doi.org/10.54306/SSCD.2021.18189>
23. Metodiewa D, Kochman A, Karolczak S, et al. Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active N, N-diethylaminoethyl ethers of flavanone oximes: a comparison with natural polyphenolic flavonoid (rutin) action. *Biochem Mol Biol Int* 1997;41:1067-1075. <https://doi.org/10.1080/15216549700202141>
24. Iglesias DJ, Cercos M, Colmenero Flores JM, et al. Physiology of citrus fruiting. *Braz J Plant Physiol* 2007;19:333-362. <https://doi.org/10.1590/S1677-04202007000400006>
25. Loguercio C, D'Argenio G, Delle Cave M, et al. Direct evidence of oxidative damage in acute and chronic phases of experimental colitis in rats. *Dig Dis Sci* 1996;41:1204-1211. <https://doi.org/10.1007/BF02088238>
26. Galati EM, Monforte MT, Kirjavainen S, Forestieri AM, Trovato A, Tripodo MM. Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. (Note I): antiinflammatory and analgesic activity. *Farmaco* 1994;40:709-712.
27. Tamilselvam K, Braidly N, Manivasagam T, et al. Neuroprotective effects of hesperidin, a plant flavanone, on rotenone-induced oxidative stress and apoptosis in a cellular model for Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:102741. <https://doi.org/10.1155/2013/102741>
28. Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ. Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 2012;43:385-406. <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-040212-092530>
29. Bareyre FM, Schwab ME. Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: insights from DNA microarrays. *Trends Neurosci* 2003;26:555-563. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.08.004>
30. Toborek M, Malecki A, Garrido R, Mattson MP, Hennig B, Young B. Arachidonic acid-induced oxidative injury to cultured spinal cord neurons. *J Neurochem* 1999;73:684-692. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0730684.x>
31. Barut S, Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Çokneşeli B, Kaya U. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. *Neurosurg Rev* 1993;16:53-59. <https://doi.org/10.1007/BF00308614>
32. Ren XS, Ding W, Yang XY. Neuroprotective effect of icariin on spinal cord injury in rats. *Zhongguo Gu Shang* 2018;31:1054-1060. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-0034.2018.11.014>
33. Wang Y, Li W, Wang M, et al. Quercetin reduces neural tissue damage and promotes astrocyte activation after spinal cord injury in rats. *J Cell Biochem* 2018;119:2298-2306. <https://doi.org/10.1002/jcb.26392>
34. Kandhare AD, Shivakumar V, Rajmane A, Ghosh P, Bodhankar SL. Evaluation of the neuroprotective effect of chrysin via modulation of endogenous biomarkers in a rat model of spinal cord injury. *J Nat Med* 2014;68:586-603. <https://doi.org/10.1007/s11418-014-0840-1>
35. Oztanir MN, Ciftci O, Cetin A, Aladag MA. Hesperidin attenuates oxidative and neuronal damage caused by global cerebral ischemia/reperfusion in a C57BL/J6 mouse model. *Neurol Sci* 2014;35:1393-1399. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1725-5>
36. Kamisli S, Ciftci O, Kaya K, Cetin A, Kamisli O, Ozcan C. Hesperidin protects brain and sciatic nerve tissues against cisplatin-induced oxidative, histological and electromyographical side effects in rats. *Toxicol Ind Health* 2015;31:841-851. <https://doi.org/10.1177/0748233713483192>
37. Ishola IO, Afolayan O, Odutola OI, Odutola IO, Faniyan O, Adeyemi OO. Therapeutic potential of hesperidin in Parkinson's disease with dementia: inhibition of alpha synuclein and amyloid beta in *Drosophila melanogaster*. *Niger J Physiol Sci* 2021;36:43-48.
38. Semis HS, Kandemir FM, Kaynar O, Kaynar O, Dogan T, Arıkan SM. The protective effects of hesperidin against paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Life Sci* 2021;287:120104. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120104>

39. Noshay PA, Azouz RA. Neuroprotective effect of hesperidin against emamectin benzoate-induced neurobehavioral toxicity in rats. *Neurotoxicol Teratol* 2021;86:106981. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2021.106981>
40. Heo SD, Kim J, Choi Y, Ekanayake P, Ahn M, Shin T. Hesperidin improves motor disability in rat spinal cord injury through anti-inflammatory and antioxidant mechanism via Nrf-2/HO-1 pathway. *Neurosci Lett* 2020;715:134619. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134619>
41. Yurtal Z, Altug ME, Unsaldi E, Secinti IE, Kucukgul A. Investigation of neuroprotective and therapeutic effects of hesperidin in experimental spinal cord injury. *Turk Neurosurg* 2020;30:899-906. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.29611-20.2>

**Etik kurul onayı:** Çalışmaya, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 08.05.2013 tarih ve 2013/04 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

#### **Teşekkür**

Çalışmamızın patoloji sonuçlarına katkısından ötürü Prof.Dr. Burak Bahadır'a, biyokimyasal sonuçlardaki katkısından ötürü Prof.Dr. Murat Can'a ve çalışmanın yürütülmesindeki katkılarından dolayı Prof.Dr. Şanser Gül'e teşekkür ederiz.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

Veri Toplanması ve İşlemesi: H.A.A.

Analiz ve Yorum: E.K.

Literatür Arama: H.A.A. ve E.K.

Yazıyı Yazan: H.A.A.

Eleştirel İnceleme: E.K.





# Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıbbi radyasyon ve radyasyon güvenliği hakkında bilgi düzeyleri

## *Pamukkale University Faculty of Medicine students' level of knowledge about medical radiation and radiation safety*

Vefa Çakmak, Çiğdem Akış, Merve Koç, Betül Güngör, Duygu Tuncel

Gönderilme tarihi:26.09.2021

Kabul tarihi:09.02.2022

### Öz

**Amaç:** Amacımız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin, tıbbi radyasyon ve radyasyon güvenliği hakkındaki bilgi düzeylerini değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Tanımlayıcı nitelikte kesitsel özellikteki bu çalışmada, veriler anket yöntemiyle, Nisan 2021-Temmuz 2021 tarihleri arasında elde edilmiştir. Çalışma, pandemi döneminde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin gönüllü olarak Google form üzerinden anket sorularını cevaplandırması şeklinde yapılmıştır. Veri toplama formu 24 sorudan oluşmaktaydı. 22 soru katılımcıların radyasyon güvenliği ve radyasyon bilgi düzeylerini değerlendirmeye yönelik hazırlanmıştı.

**Bulgular:** Çalışma grubunu oluşturan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri (n=83 öğrenci, 62 kadın, 21 erkek) tıp fakültesi öğrenim sürelerine göre iki gruba ayrılmıştır. Görüntüleme yöntemlerinin radyasyon içeriği hakkındaki sorulara çalışma grubu, röntgende %96,4, Bilgisayarlı Tomografi'de %83,1, mamografide %66,3 ve anjiyografide %44,6 oranında doğru cevap vermiştir. Mamografi ve BT hakkında verilen cevaplarda ileri sınıf öğrencilerin daha başarılı oldukları bulunmuştur. Tıp fakültesi öğrencilerinin veri toplama formuna radyasyon güvenliği hakkında verdikleri cevaplar açısından 1-2. sınıflar ile 3-5. sınıflar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Pandemi döneminde dijitalleşen öğrenim sisteminde, tıp eğitimi müfredatında radyasyon güvenliği hakkındaki ders sayılarının artırılması, gelecekte tıp fakültesi öğrencilerinin görüntüleme yöntemlerini kullanırken daha duyarlı ve daha güvenli olmalarını sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Radyasyon, X ışını, röntgen, bilgisayarlı tomografi.

Çakmak V, Akış Ç, Koç M, Güngör B, Tuncel D. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıbbi radyasyon ve radyasyon güvenliği hakkında bilgi düzeyleri. Pam Tıp Derg 2022;15:461-466.

### Abstract

**Purpose:** Our aim is to evaluate the knowledge level of Pamukkale University Faculty of Medicine students about medical radiation and radiation safety.

**Materials and methods:** In the descriptive and cross-sectional study, the data were obtained by survey method between April 2021 and July 2021. The study was conducted in the form of voluntary survey questions answered by Pamukkale University Faculty of Medicine students via the Google form during the pandemic period. The data collection form consisted of 24 questions. 22 questions were prepared to evaluate the radiation safety and radiation knowledge levels of the participants.

**Results:** Pamukkale University Faculty of Medicine students (n=83 students, 62 females, 21 males), constituting the study group, were divided into two groups according to the duration of their medical school education period. The study group answered the questions about the radiation content of imaging modalities correctly in 96.4% in X-ray, 83.1% in Computed Tomography, 66.3% in mammography and 44.6% in angiography. It was found that advanced students were more successful in the answers given about mammography and CT. There was no significant difference between 1-2 classes and 3-5 classes in terms of the answers given by the medical faculty students to the data collection form about radiation safety.

**Conclusion:** Increasing the number of courses on radiation safety in the medical education curriculum in the digitized learning system during the pandemic period will allow medical school students to be more sensitive and safer when using imaging methods in the future.

**Key words:** Radiation, Xrays, roentgen, computed tomography.

Vefa Çakmak, M.D. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: vefacakm@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0001-7002-5594>) (Sorumlu Yazar)

Çiğdem Akış, Öğrenci, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Dönem öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: cigdemakis15@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0586-4476>)

Merve Koç, Öğrenci, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Dönem öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: mervekooc7@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-1148-0313>)

Betül Güngör, Öğrenci, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 4. Dönem öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: bbtgngnr@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-8648-280X>)

Duygu Tuncel, Öğrenci, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 3. Dönem öğrencisi, Denizli, Türkiye, e-posta: duygutncl@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-8013-0619>)

Çakmak V, Akis C, Koc M, Gungor B, Tuncel D. Pamukkale University Faculty of Medicine students' level of knowledge about medical radiation and radiation safety. Pam Med J 2022;15:461-466.

## Giriş

Tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyasyon içeren tıbbi görüntüleme yöntemlerinin insan sağlığına zararlı etkileri bulunmaktadır. Çalışan sağlık personelinin radyasyondan korunması için Temel Güvenlik prensibi radyasyona maruziyetin minimum zaman, maksimum uzaklık ve doğru zırhlama ile sınırlandırılmasıdır. Radyasyondan korunma ile radyasyon güvenliği eğitimi Tıp fakültelerinin öğrenim planlarında bulunmakta ve ders olarak tıp fakültesi öğrencilerine verilmektedir. Tıp fakültesi öğrencilerinin radyasyon içeren görüntüleme yöntemleri ile karşılaşmaları ilk olarak 4. sınıfta gerçekleşmektedir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) acil servislerde klinik pratikte ikinci sıklıkta kullanılan radyasyon içeren görüntüleme yöntemlerindedir. BT cihazlarındaki teknolojik gelişmeler ve tanısal performansı artışı ile eş olarak acil servislerde BT kullanımını çok arttırmıştır [1]. Ayrıca tecrübenin artışı ile BT kullanımı azalmaktadır [2]. Yapılan araştırmalarda radyasyon ve radyasyon güvenliği hakkında hekimlerin bilgilerinin yetersiz olduğu bildirilmektedir [3, 4]. Öğrenimin dijitalleştiği pandemi döneminde, hekim adaylarının mezuniyet sonrası tanısal doğruluklarının artırılması amacıyla BT kullanımında belirgin artış beklenmekte ve hekim adaylarının radyasyondan korunma hakkında alacağı eğitimin önemi artmaktadır. Bu çalışmanın amacı pandemi döneminde Tıp Fakültesi öğrencilerinin tıbbi radyasyon ve radyasyon güvenliği hakkındaki bilgi düzeylerini değerlendirmektir.

## Gereç ve yöntem

Çalışma öncesinde, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışma tanımlayıcı nitelikte kesitsel özelliktedir. Araştırmada veriler anket yöntemiyle, 07.04.2021 ve 16.07.2021 tarihleri arasında elde edilmiştir. Çalışma, pandemi döneminde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin gönüllü olarak Google form üzerinden anket sorularını

cevaplandırması şeklinde yapıldı. Veri toplama formu 24 sorudan oluşmaktadır. Formun ilk iki sorusu katılımcıların hangi dönemde olduklarını ve cinsiyetlerini değerlendirmeye yöneliktir. Kalan 22 soru ise katılımcıların radyasyon güvenliği ve radyasyon bilgi düzeylerini değerlendirmeye yönelik hazırlanmıştır. Veri toplama formuna, bu konu hakkında tıp fakültesi öğrencileri tarafından yapılan önerilerde kaydedildi. Yapılan anketten elde edilen veriler Google Form vasıtası ile kaydedildi. Veri analizi, istatistiksel yazılım (SPSS 21 for Windows, Chicago, IL) kullanılarak kişisel bilgisayarda gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenlerde ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenlerde ise % olarak gösterildi. Kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Ankete katılan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri (n=83 öğrenci, 62 kadın, 21 erkek) tıp fakültesi öğrenim süresinin büyük kısmı online/dijital olanlar (1. ve 2. sınıflar, n=46 öğrenci) ile öğrenim süresinin daha az kısmı online/dijital olanlar (3, 4 ve 5. sınıflar, n=37) olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışma grubunda hastanelerde kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemlerinin radyasyon kullanımı hakkında verilen cevaplar Tablo 1'de ve veri toplama formuna radyasyon güvenliği ve radyasyon hakkında verilen cevaplar Tablo 2'de sunulmuştur.

1-2. sınıfların radyasyon güvenliği ile ilgili sorulara verdikleri cevaplar %4,3-%97,8, 3-5. sınıfların radyasyon güvenliği ile ilgili sorulara verdikleri cevaplar ise %13,5-%97,3 bulundu. Tıp fakültesi öğrencilerinin veri toplama formuna radyasyon güvenliği ve radyasyon hakkında verdikleri cevaplar açısından 1-2. sınıflar ile 3-5. sınıflar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışma grubunun sadece %9,6'sı radyasyon hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu belirtirken, çalışma grubunun %84,3'ünün radyasyon güvenliği hakkında eğitimin verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

**Tablo 1.** Çalışma grubundaki tıp fakültesi öğrencilerinin görüntüleme yöntemlerinin radyasyon içermesi hakkındaki cevapları

Görüntüleme modaliteleri	Dönem	Radyasyon			p
		Var (%)	Yok (%)	Bilmiyorum (%)	
Röntgen	1-2	45 (97,8)	0	1 (2,2)	0,258
	3-5	35 (94,6)	2 (5,4)	0	
BT	1-2	40 (87)	0	6 (13)	<b>0,045</b>
	3-5	36 (97,3)	1 (2,7)	0	
Mamografi	1-2	25 (54,3)	4 (8,7)	17 (37)	<b>0,005</b>
	3-5	30 (81,1)	3 (8,1)	4 (10,8)	
MR	1-2	12 (26,1)	31 (67,4)	3 (6,5)	0,387
	3-5	4 (10,8)	33 (89,2)	0	
Anjiyografi	1-2	17 (37)	13 (28,3)	16 (34,8)	0,254
	3-5	20 (54,1)	6 (16,2)	11 (29,7)	
PET/BT	1-2	32 (69,6)	2 (4,3)	12 (26,1)	0,187
	3-5	31 (83,8)	1 (2,7)	5 (13,5)	

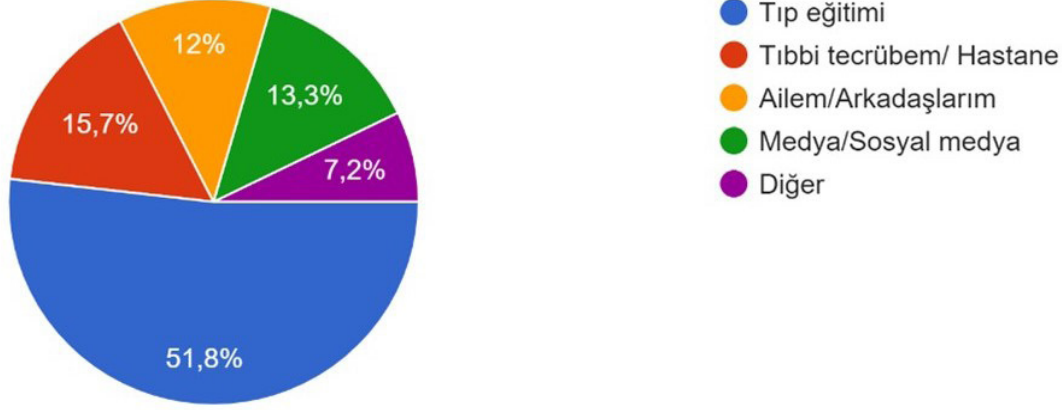
BT: Bilgisayarlı Tomografi, MR: Manyetik Rezonans, PET: Pozitron Emisyon Tomografi

**Tablo 2.** Çalışma grubundaki tıp fakültesi öğrencilerinin veri toplama formuna radyasyon güvenliği ve radyasyon hakkındaki cevapları

		Evet (%)	Hayır (%)	Bilmiyorum (%)
Grup A	İyonize radyasyonun en çok etkilediği doku sinir sistemi ve kas dokudur	41 (49,4)	7 (8,4)	35 (42,2)
	Çocuklar erişkinlere göre radyasyondan daha fazla etkilenir	60 (72,3)	2 (2,4)	21 (25,3)
	Gebelikte fetüs radyasyona duyarlı mıdır?	81 (97,6)	2 (2,4)	0
	Radyasyonun etkisi maruz kalınan süreye ve doza bağlı mıdır?	80 (96,4)	1 (1,2)	2 (2,4)
	Radyasyon kaynağından uzaklaştıkça radyasyon dozu düşer mi?	56 (67,5)	7 (8,4)	20 (24,1)
	Kısa aralıklarla mamografi çektiğimizde meme kanseri riskini artırır mı?	29 (34,9)	19 (22,9)	35 (42,2)
	Tıbbi Radyasyona maruziyet (röntgen gibi) kısırlık yapar mı?	34 (41)	19 (22,9)	30 (36,1)
Grup B	Radyasyon alanlarının kapıları açık kaldığında dışarıdakiler de aynı oranda radyasyona maruz kalır mı?	22 (26,5)	36 (43,4)	25 (30,1)
	Radyasyon ile çalışan sağlık personeli için geçilmemesi gereken bir etkin doz sınırı var mıdır?	76 (91,6)	2 (2,4)	5 (6)
	Anjiyografide floroskopi kullanımı sırasında tiroid koruyucu, gözlük ve kurşun önlük gibi kişisel koruyucu ekipman kullanılmalı mı?	57 (68,7)	4 (4,8)	22 (26,5)
Grup C	Tıbbi radyasyonda radyasyon dozunu düşürecek telefon uygulaması ya da yazılım var mı?	4 (4,8)	18 (21,7)	61 (73,5)
	Tıbbi ışınlama sonrası süt içmek ya da yoğurt yemek fayda sağlar mı?	19 (22,9)	13 (15,7)	51 (61,4)
	Kaktüs tıbbi radyasyondaki ışınlardan korur mu?	23 (27,7)	21 (25,3)	39 (47)
Grup D	Tıpta kullanılan iyonizan radyasyon ve radyasyonun zararları hakkında yeterli bilgiye sahibim?	8 (9,6)	52 (62,7)	23 (27,7)
	Tıpta kullanılan iyonizan radyasyon ve radyasyonun zararları hakkında derslerin olmasını isterim?	70 (84,3)	3 (3,6)	10 (12)

Katılımcıların çalışmada belirtilen radyolojik tetkikler ile ilgili bilgilerinin nereden edindiklerini sorguladığımız soruya; öğrencilerin %51,8'i tıp eğitimi yanıtı verirken, %15,7'si tıbbi

tecrübe/hastane'de edindiklerini, %12'si aile/arkadaşlarından, %13,3'ü medya/sosyal medya aracılığı ile %7,2'side diğer kaynaklardan edindiğini belirtmiştir (Resim 1).



**Resim 1.** Radyasyon hakkındaki bilgilerimi nereden edindim sorusuna verilen cevapların oranı

### Tartışma

Tıbbigörüntüleme kullanılan radyasyondan korunma, radyasyon güvenliği ve radyasyon hakkındaki bilgi düzeylerinin hastalar ve sağlık çalışanları arasında düşük olduğu bildirilmiştir [5-8]. Madrigano ve ark. [9] çalışmalarında tıbbi görüntüleme yöntemlerinin radyasyon içeriği hakkındaki sorulara röntgende %95, BT'de %100, mamografide %84,2, anjiyografide %80,8 ve PET/BT'de %85 oranında doğru cevap vermişlerdir. Çalışmamızda görüntüleme yöntemlerinin radyasyon içeriği hakkındaki sorulara tüm çalışma grubu, röntgende %96,4, BT'de %83,1, mamografide %66,3, anjiyografide %44,6 ve PET/BT'de %75,9 oranında doğru cevap verilmiştir. Çalışmamızda mamografi ve BT hakkında verilen cevaplarda ileri sınıf öğrencilerin daha başarılı oldukları bulunmuştur. Lee ve ark. [10] çalışmasında acil servis doktorlarının %9'unun ve radyologların %47'sinin BT'deki radyasyonun yaşam boyu kanser riskini arttırdığını düşündüğünü bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda kanser gelişimi hakkında öğrencilere sorduğumuz 'Kısa aralıklarla mamografi çekirmek meme kanseri riskini artırır mı?' sorusuna ise %34,9 oranında doğru cevap aldık. Koçyiğit ve ark. [11] çalışmasında ise radyolojik tetkikler içinde manyetik rezonansın (MR) ve ultrasonun radyasyon içerdiğini düşünenlerin oranı sırasıyla %38 ve %19,6 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda

tıp öğrencileri %77,1 oranında MR'ın radyasyon içermediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızın veri toplama formunda ise ultrason hakkında soru bulunmamakta idi.

Radyasyondan korunmada zaman, mesafe ve zırhlama olarak bilinen 3 temel ilke bulunmaktadır. Zırhlama (kurşun blok, kurşun önlük, beton blok vb.) radyoloji klinikleri ve hastanelerde zorunlulukla kullanılan en pratik korunma yöntemidir. Mesafe ise radyasyon dozu ile ters orantılıdır. Kaynaktan uzaklaşma ile doz azalmaktadır. Radyasyon kullanılan cihaz ya da ortamda geçirilen zamanın kısa olması da radyasyondan korunmada önemli yer tutmaktadır. Mesafe ile ilgili 'Radyasyon kaynağından uzaklaştıkça radyasyon dozu düşer mi?' sorusuna da %67,5 oranında doğru cevap verilmiştir. Çalışmamızda koruyucu ekipman kullanımı hakkında olan soruya verilen cevap ise %68,7 oranında doğru bulundu.

Radyasyon içeren tıbbi görüntüleme kullanılan kliniklerde ALARA (As Low As Reasonably, Achievable/mümkün olduğunca az) prensibi benimsenmiş olup, hastanın ve sağlık personelinin alabileceği en az dozu alması hakkındadır [12]. Gereksiz radyolojik incelemeler hastalar ve sağlık çalışanları açısından radyasyona maruziyeti arttırmaktadır. Bu nedenle tıp fakülteleri ve sağlık çalışanları için radyasyon güvenliği ve radyasyon hakkında eğitimlerin artırılması radyasyona maruziyetin

düşürülmesine önemli katkı sunacaktır [7, 13, 14]. Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki tıp öğrencileri Tıpta kullanılan iyonizan radyasyon ve radyasyonun zararları hakkında derslerin olmasını isterim? Sorusuna %84,3 oranında evet cevabı vermişlerdir. Ayrıca Veri Toplama Formuna, bu konu hakkında yapılan önerilerin büyük kısmında radyasyon güvenliği ve radyasyon hakkındaki eğitimlerin artırılması yönündeydi. Yeni mezun hekimlerin sıklıkla atanıp çalıştığı Acil servislerde hasta yoğunluğuna ve sıklıkla gelişen panik durumuna bağlı olarak hekim ve sağlık çalışanlarının tanısız performanslarının artması amacıyla çok sayıda radyolojik inceleme yapılmaktadır. Güzel ve ark. [4] çalışmasında acil servislerde gereksiz radyolojik incelemelerin ve bu incelemelere ait maliyetlerin azaltılması için periyodik eğitim programlarının uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Schuster ve ark. [15] ise çalışmalarında son yıllarda hastaların radyasyon bilgi düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Bu artışın sebebi olarak; radyasyon güvenliği hakkında birçok çalışmanın yapıldığını, sağlık çalışanlarına iyonize radyasyon ve riskleri konusunda eğitimler verilmesi gösterilmiştir.

Radyasyonun deterministik ve stokastik olarak sınıflanmış iki biyolojik etki mekanizması bulunmaktadır. Radyasyonun deterministik etkisine yüksek dozlarla maruz kalınmasıyla doğrudan hücresel ölüm), cilt yanıkları, sterilite veya katarakt oluşumu örnek verilebilir. Stokastik etkisine ise radyasyona maruziyetten uzun süreler sonra ortaya çıkan mutasyon veya kanser gelişimi örnek verilebilir. Herhangi bir radyasyon dozunun mutasyon ya da kanser gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir [16]. Radyasyonun canlılar üzerinde olumsuz biyolojik etkilerine rağmen, hastalıkların tanı ve tedavisinde radyasyon kullanılan tıbbi görüntüleme yöntemleri önemlidir. Günümüzde artan teknoloji ve tanısız performansları arttırma endişeleri nedeniyle hastanelerde ve acil servislerde BT kullanımı artmaktadır [1, 17].

Ceylan ve ark. [18] çalışmalarında hastaların radyasyonun zararlı etkileri hakkındaki bilgi düzeyini değerlendirmişlerdir. Çalışma grubundaki hastaların %49,7'sinin bilgi almadığı, %50,3'ün ise basın yayın organlarından bilgi aldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise radyasyonun zararlı etkileri hakkındaki bilgileri tıp öğrencilerinin %67,5'inin tıp eğitiminden/ hastaneden aldığı, geri kalan grupta ise

%13,3'lük kısmın ise sosyal medya/internetten bilgilendiği saptanmıştır.

Çalışma grubundaki tıp öğrencilerinin bu konu hakkındaki sosyal medya ve benzeri platformlardan ya da değişmemiş eski yönetmelikten öğrenebilecekleri yanlış bilgileri ölçmek amacıyla da anketimize üç farklı soru eklendi. Kaktüsün tıbbi radyasyondaki ışınlardan bizi koruyup korumadığına %27,7 oranında, tıbbi ışınlama sonrası süt içmenin ya da yoğurt yemenin herhangi bir fayda sağlayıp sağlamadığını sorduğumuz soruda %22,9 ve radyasyon dozunu düşürecek bir uygulama ya da yazılım biliyor musunuz sorusuna da %4,8 oranında evet cevabı verildi. Bu cevaplara bağlı olarak tıp fakülteleri öğrencilerine pandemi sonrası dönemde daha fazla yararını görecekları ve doğruları öğrenecekleri radyasyondan korunma hakkında derslerinde birkaç dönemde tekrar edilmesini önermekteyiz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Birincisi çalışma grubu olan tıp fakültesi öğrencilerinin anket formunu cevaplama sayılarının, sınıf mevcutlarına göre az olmasıydı. Bunun nedeninin öğrenim sisteminin dijitalleşmesiyle çok fazla anket formu şeklinde çalışmaya cevap vermeyi reddetmeleri olarak düşünmekteyiz. İkinci kısıtlılığımız, bazı tıp öğrencilerin pandemi döneminde öğrenim sürelerinin ve konsantrasyonlarının düşmesine bağlı anketin doldurulmasını reddetmeleri idi. Bu çalışma grubumuzun sayısının düşük olmasının önemli bir nedeni idi. Ayrıca ileri dönem sınıf öğrencilerinin katılımının düşük olması da çalışmanın önemli bir kısıtlılığı idi.

Sonuç olarak, pandemi döneminde dijitalleşen öğrenim sisteminde, radyasyon güvenliği ile radyasyon hakkında tıp eğitimi müfredatındaki ders sayılarının artırılması gerekmektedir. Bu eğitim özellikle tecrübesiz hekimlerin radyasyon içeren görüntüleme yöntemlerini kullanırken daha duyarlı ve daha güvenli yaklaşımlarını sağlayacaktır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Larson DB, Johnson LW, Schnell BM, Salisbury SR, Forman HP. National trends in CT use in the emergency department: 1995-2007. *Radiology* 2011;258:164-173. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100640>

2. Kirsch TD, Hsieh YH, Horana L, Holtzclaw SG, Silverman M, Chanmugam A. Computed tomography scan utilization in emergency departments: a multi-state analysis. *J Emerg Med* 2011;41:302-309. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2010.06.030>
3. Shiralkar S, Rennie A, Snow M, Galland RB, Lewis MH, Gower Thomas K. Doctors' knowledge of radiation exposure: questionnaire study. *BMJ* 2003;327:371-372. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7411.371>
4. Güzel A, Temziöz O, Aksu B, Süt N, Karasalihoğlu S. A cost analysis of radiologic imaging in pediatric trauma patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010;16:313-318.
5. Vural F, Fil Ş, Çiftçi S, Aydın Dura A, Yıldırım F, Patan R. Ameliyathanelerde radyasyon güvenliği; çalışan personelin bilgi, tutum ve davranışları. *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2012;1:131-136.
6. Güden E, Öksüzkaya A, Balcı E, Tuna R, Borlu A, Çetinkara K. Radyoloji çalışanlarının radyasyon güvenliğine ilişkin bilgi, tutum ve davranışı. *Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi* 2012;3:29-45.
7. Arslanoğlu A, Bilgin S, Kubal Z, Ceyhan MN, İlhan MN, Maral I. Doctors' and intern doctors' knowledge about patients' ionizing radiation exposure doses during common radiological examinations. *Diagn Interv Radiol* 2007;13:53-55.
8. Yucel A, Alyesil C, Sim S. Physicians' knowledge about ionizing radiation and radiological imaging techniques: a cross-sectional survey. *Acta Radiol* 2011;52:537-539. <https://doi.org/10.1258/ar.2011.100288>
9. Madrigano RR, Abrão KC, Puchnick A, Regacini R. Evaluation of non-radiologist physicians' knowledge on aspects related to ionizing radiation in imaging. *Radiol Bras* 2014;47:210-216. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2013.1840>
10. Lee CI, Haims AH, Monico EP, Brink JA, Forman HP. Diagnostic CT scans: assessment of patient, physician, and radiologist awareness of radiation dose and possible risks. *Radiology* 2004;231:393-398. <https://doi.org/10.1148/radiol.2312030767>
11. Koçyiğit A, Kaya F, Çetin T, et al. Radyolojik tetkikler sırasında maruz kalınan radyasyon hakkında sağlık personelinin bilgi düzeyleri. *Pam Tıp Derg* 2014;7:137-142.
12. Lurie AG. Doses, benefits, safety, and risks in oral and maxillofacial diagnostic imaging. *Health Phys* 2019;116:163-169. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001030>
13. Amare DE, Dagne H. Knowledge and associated factors of medical students regarding radiation exposure from common diagnostic imaging procedures at the University of Gondar, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci* 2020;30:589-598. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v30i4.14>
14. Teferi S, Zewdeneh D, Bekele S. Pediatric residents' and medical interns' awareness about pediatric ionizing radiation dose from computed tomography and its associated risks in tertiary Hospital in Ethiopia. *Ethiop J Health Sci* 2018;28:383-392. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v28i4.4>
15. Schuster AL, Forman HP, Strassle PD, Meyer LT, Connelly SV, Lee CI. Awareness of radiation risks from CT scans among patients and providers and obstacles for informed decision-making. *Emerg Radiol* 2018;25:41-49. <https://doi.org/10.1007/s10140-017-1557-8>
16. Little MP, Wakeford R, Tawn EJ, Bouffler SD, Berrington de Gonzalez A. Risks associated with low doses and low dose rates of ionizing radiation: why linearity may be (almost) the best we can do. *Radiology* 2009;251:6-12. <https://doi.org/10.1148/radiol.2511081686>
17. Roudsari BS, Psoter KJ, Vavilala MS, Mack CD, Jarvik JG. CT use in hospitalized pediatric trauma patients: 15-year trends in a level I pediatric and adult trauma center. *Radiology* 2013;267:479-486. <https://doi.org/10.1148/radiol.13120865>
18. Ceylan I, Er A, Nayır T, Yaslı G, Akman C. Radyolojik tetkik yaptıran hastaların radyasyonun zararlı etkileri hakkında bilgi düzeyleri. *Smyrna Tıp Dergisi* 2014;2:1-6.

**Etik kurul onayı:** Çalışma için, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14/07/2021 tarih ve E-60116787-020-77786 sayılı ile onay alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

V.Ç. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. V.Ç., Ç.A., M.K., D.T. ve B.G. verileri toplamış, analiz etmiş ve makalenin yazımına katkı sağlamıştır. V.Ç. makaleyi gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Tüm yazarlar eleştirel geri bildirim sağlayarak ve araştırmanın, analizin ve makalenin şekillenmesine yardımcı olmuştur.

# The role of eosinopenia in the diagnosis of bacterial infection in children

## Çocuklarda bakteriyel enfeksiyon tanısında eozinopeninin rolü

Aysun Ata, Murat Anıl, Mehmet Helvacı

Gönderilme tarihi:18.11.2021

Kabul tarihi:18.02.2022

### Abstract

**Purpose:** Number of eosinophils circulating in the blood decreased significantly after acute infections. Our aim in this study is to determine the role of eosinopenia in the diagnosis of bacterial infection in children and to compare it with other acute phase reactants.

**Material and methods:** Patients aged 0-14 years, who applied to İzmir Tepecik Training and Research Hospital Pediatrics Polyclinics and Pediatric Emergency Service between 01.01.2008 and 31.12.2008, whose hemogram and C-reactive protein were studied within the first 24 hours of admission were included in this study. The cases were screened according to the International Classification of diseases (ICD-10) diagnostic codes.

**Results:** Totally 1857 patients were included in the study. The patients were evaluated in 3 groups; 519 cases (28%) with bacterial infection, 356 cases (19.2%) with viral infection, and 972 cases (52.6%) in the control groups. The mean absolute eosinophil count in the bacterial infection group was  $103.7 \pm 76.9/\text{mm}^3$ , while it was  $192.8 \pm 129.3/\text{mm}^3$ , in the viral infection group, and this difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ). It was determined that the bacterial infection group had the highest C-reactive protein value, the lowest absolute eosinophil count, and the lowest absolute eosinophil count /white blood cell ratio, and this was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The parameter with the highest sensitivity was absolute eosinophil count/white blood cell with 73.7%, and highest specificity was absolute eosinophil count with 82.4%.

**Conclusion:** Absolute eosinophil count and absolute eosinophil count / white blood cell ratio as specific and sensitive markers in the diagnosis of bacterial infection in children, can be promising diagnostic parameters by providing ease of use in daily practice.

**Key words:** Childhood bacterial infections, eosinopenia, CRP.

Ata A, Anıl M, Helvacı M. The role of eosinopenia in the diagnosis of bacterial infection in children. Pam Med J 2022;15:467-473.

### Öz

**Amaç:** Akut enfeksiyonlardan sonra kanda dolaşan eozinofil sayısı önemli ölçüde azalır. Çocuklarda bakteriyel enfeksiyon tanısında eozinopeninin rolünü belirlemek ve diğer akut faz reaktanları ile karşılaştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil ve Çocuk Sağlığı Poliklinikleri'ne 01.01.2008-31.12.2008 tarihleri arasında başvuran, ilk 24 saat içinde hemogram ve C-reaktif protein çalışılan 0-14 yaş arası hastalar dahil edildi. Sisteme girilen hastalıkların ve sağlık sorunlarının uluslararası sınıflama sistemi (ICD-10) tanı koduna göre hastalar ayrıştırıldı.

**Bulgular:** Toplam 1857 hasta çalışmaya alındı. Hastalar 3 grupta değerlendirildiğinde; 519 (%28) olgu bakteriyel enfeksiyon, 356 (%19,2) olgu viral enfeksiyon ve 972 (%52,6) olgu kontrol grubuna alındı. Bakteriyel enfeksiyon grubunda ortalama mutlak eozinofil sayısı  $103,7 \pm 76,9 \text{ hc}/\text{mm}^3$  iken viral enfeksiyon grubunda  $192,8 \pm 129,3 \text{ hc}/\text{mm}^3$  saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). En yüksek C-reaktif protein, en düşük mutlak eozinofil sayısı ve en düşük mutlak eozinofil sayısı/beyaz kan hücresi (BK) oranı bakteriyel enfeksiyon grubunda saptandı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ). En yüksek duyarlılığa sahip parametre %73,7 ile mutlak eozinofil sayısı/beyaz kan hücresi oranı ve en yüksek özgüllük %82,4 ile mutlak eozinofil sayısı idi.

**Sonuç:** Çocuklarda bakteriyel enfeksiyon tanısında mutlak eozinofil sayısı ve mutlak eozinofil sayısı / beyaz kan hücresi oranı özgül ve duyarlı belirteçler olarak, günlük pratikte kullanılabile kolaylığı sağlayarak umut vaad eden tanısal parametreler olabilirler.

**Anahtar kelimeler:** Çocukluk çağı bakteriyel enfeksiyonları, eozinopeni, CRP.

Ata A, Anıl M, Helvacı M. Çocuklarda bakteriyel enfeksiyon tanısında eozinopeninin rolü. Pam Tıp Derg 2022;15:467-473.

Aysun Ata, M.D. Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Adana City Training and Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: draysunkaya@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6987-0923 (Corresponding Author)

Murat Anıl, Prof. İzmir Democracy University, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Emergency, İzmir, Turkey, e-mail: muratanil1969@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2596-4944)

Mehmet Helvacı, Prof. İzmir University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, İzmir, Turkey, e-mail: drmhelvacı54@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-2345-6789)

## Introduction

It was first discovered by Zappert in 1893 that the number of eosinophils circulating in the blood decreased significantly after acute infections [1]. Stress with bacterial, viral infections, and chemical irritants has also been shown to cause eosinopenia [2]. It is believed that the eosinopenic response seen in the early period of infection occurs as a result of rapid peripheral sequestration of circulating eosinophils [3]. The role of eosinopenia in certain specific infections has been investigated and there are many studies claiming that it can be used as an indicator of antibiotic response in the detection of early neonatal sepsis, differential diagnosis of bacterial viral meningitis, and early diagnosis of Covid-19 infection [3-7]. Our aim in this study is to determine the role of eosinopenia in the diagnosis of bacterial infection in children and to compare it with other acute phase reactants.

## Materials and methods

Study was performed as a pediatric thesis in Izmir University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital. Patients aged 0-14 years, who applied to Pediatrics Polyclinics and Pediatric Emergency Service between 01.01.2008 and 31.12.2008, whose hemogram and C-reactive protein (CRP) were taken within the first 24 hours of admission were included in this study. The cases were screened according to the International Classification of diseases (ICD) diagnostic codes, and those who were diagnosed with infection were analyzed. Those patients; who were diagnosed with a chronic disease and patients with asthma, atopic dermatitis or cortisol usage, that could affect the eosinophil value were not included. The bacterial infection group consisted of those who were found to have significant reproduction in culture (116 patients); or those who were found not to have significant reproduction in culture but who were considered and treated for bacterial infection according to clinical, radiology, and serology results (403 patients). In this group of patients, they were further classified according to their diagnosis; pneumonia, urinary tract infection, meningitis, osteomyelitis, septic arthritis, otitis media, bacterial upper respiratory tract infections, soft-tissue infection (cellulitis, erysipelas), sepsis, bacterial gastroenteritis, and other bacterial infections (brucellosis, intra-abdominal abscess, retropharyngeal abscess,

peritonitis). According to clinical and laboratory results, cases that were strongly believed to be viral, cases with PCR positivity and cases that were not prescribed antibiotics were included in the viral infection group. This group consisted of cases diagnosed with viral upper respiratory tract infection, influenza, acute bronchiolitis, aseptic meningitis, infectious mononucleosis, chickenpox, rubella, acute viral hepatitis, and acute viral gastroenteritis. Finally, the following were included in the control group; healthy children who visited the pediatric outpatient clinics for routine examination but were not diagnosed with infection and who had a hemogram for screening purposes and who were followed up with the diagnosis of epilepsy or short stature.

Cases with axillary body temperature of 38.5°C and above at the admission were considered to have fever, and those with body temperature below 38.5°C were considered to have no fever. The data was evaluated for statistical analysis by using SPSS for Windows 14.0. Numerical data were expressed with arithmetic mean and standard deviation (mean±SD), median, minimum and maximum values, while non-numerical data were indicated with percentage (%). One-way ANOVA test was used to compare more than two parametric data. When this test showed a significant difference, Post-hoc (Tukey and Bonferroni) tests determined which parameter the significance was caused by. Student-t test was used to compare the two parametric data.  $P<0.05$  was considered statistically significant. The diagnostic characteristics of the tests were investigated using the ROC (receiver operating characteristic) analysis technique, which summarizes the validity coefficient of the test and provides an inclusive diagnostic accuracy index. Sensitivity, specificity, cut point and ROC curve analyses were performed with the Medcalc statistical program.

Ethics committee approval was obtained from Izmir University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital as Pediatric thesis.

## Results

A total of 1847 patients were included in the study. The patients were evaluated in 3 groups; 519 cases (28.1%) with bacterial infection, 356 cases (19.3%) with viral infection, and



972 cases (52.6%) in the control groups. The average age of all patients was 19.8 (0-174.4) months (further demographic characteristics are given in Table 1). A pathogen was detected in culture in 116 (22.3%) of the patients diagnosed with bacterial infection. The highest diagnosis rate in patients in the bacterial infection group was pneumonia (33.7%) (Table 2). In the evaluation of laboratory results of the groups, it was determined that the bacterial infection group had the highest CRP value, the lowest absolute eosinophil count (aEC), and the lowest aEC/WBC (white blood cell) value, and this was statistically significant ( $p < 0.001$ ) (Table 3). When post-hoc Bonferroni test was performed, all groups differed significantly from each other for parameters: aEC, aEC/WBC, WBC, and aNC. Of the cases diagnosed with bacterial infection 386 (74.3%) received inpatient treatment. Hospitalized (inpatient) patients were found to have a significantly low aEC compared to non-hospitalized patients ( $p < 0.001$ ) (Table

4). In viral infection group 145 patients (44.5%) were hospitalized.

When the acute phase responses used in the diagnosis of bacterial infection were compared, the sensitivity of WBC, absolute neutrophil count (aNC), aEC, aEC/WBC, CRP, and erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined respectively as 62.8%, 63.5%, 61.4%, 73.7%, 72.7%, and 62.7%; and the specificities as 62.5%, 70.2%, 82.4%, 72.7%, 75.6%, and 71.8%. It was found that the parameter with the highest sensitivity was aEC/WBC. The parameter with the highest specificity was aEC (Table 5). The cut-off point for the aEC was 50 cell/mm<sup>3</sup>, and 1.1% aEC/WBC for diagnosis of bacterial infections. When ROC curve analysis was used to predict bacterial infection, the two largest area under curves were belonging to CRP and aEC/WBC (CRP: 0.800 units<sup>2</sup>; aEC: 0.783 units<sup>2</sup>). The ROC analysis is given in Figure 1.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the patients

		<b>Bacterial Infection N=519</b>	<b>Viral Infection N=356</b>	<b>Control N=972</b>	<b>p</b>
<b>Age (months)(min-max)</b>		20.8 (0-174.4)	12.1 (0-170.8%)	21.7 (0-168.9)	0.007
<b>Gender</b>	<b>Girl</b>	248 (47.8%)	145 (40.8%)	457 (47%)	0.082
<b>n (%)</b>	<b>Boy</b>	271 (52.2%)	210 (59.2%)	515 (53%)	
<b>Hospitalization n</b>	<b>Yes</b>	388 (74.8%)	158 (44.5%)		<0.001
<b>(%)</b>	<b>No</b>	131 (25.2%)	197 (55.5%)		
<b>Fever</b>	<b>Yes</b>	373 (71.9%)	99 (27.7%)		<0.001
<b>n (%)</b>	<b>No</b>	146 (28.1%)	257 (72.3%)		

**Table 2.** Distribution of patients diagnosed with bacterial infection

<b>Diagnosis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Pneumonia</b>	174	33.7
<b>Urinary tract infection</b>	112	21.7
<b>Meningitis</b>	44	8.5
<b>Osteomyelitis</b>	10	1.9
<b>Septic arthritis</b>	11	2.1
<b>Bacterial upper respiratory tract infection</b>	61	11.8
<b>Cellulitis</b>	13	2.5
<b>Sepsis</b>	56	10.8
<b>Bacterial gastroenteritis</b>	10	1.9
<b>Other bacterial infections</b>	26	5.0
<b>Total</b>	519	100

**Table 3.** Comparison of laboratory values of groups

	<b>Bacterial Infection n=519</b>	<b>Viral Infection n=356</b>	<b>Control n=972</b>	<b>p</b>
<b>WBC (/mm<sup>3</sup>) (Mean±SD)</b>	13223±7304	10776±4512	9723±4398	<0.001
<b>aNC (/mm<sup>3</sup>) (Mean±SD)</b>	8348±6362	5330±3575	4619±3149	<0.001
<b>aEC (/mm<sup>3</sup>) median (min-max)</b>	30 (0-1500)	100 (0-1700)	200 (0-2900)	<0.001
<b>(aEC/WBC)* x 100 median (min-max)</b>	0.22 (0-14.7)	1.33 (0-19.1)	2.21 (0-50.01)	<0.001
<b>CRP (mg/dL) median (min-max)</b>	1.5 (0-54.9)	0.5 (0-12.5)		<0.001
<b>ESR (mm/hour) median (min-max)</b>	26 (3-41)	16 (2-68)		<0.001

\*WBC: white blood cells, aNC: absolute neutrophil count, aEC: absolute eosinophil count aEC/WBC: absolute eosinophil count/white blood cell, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, SD: standard deviation

**Table 4.** Comparison of inpatients' and outpatients' laboratory for bacterial infections

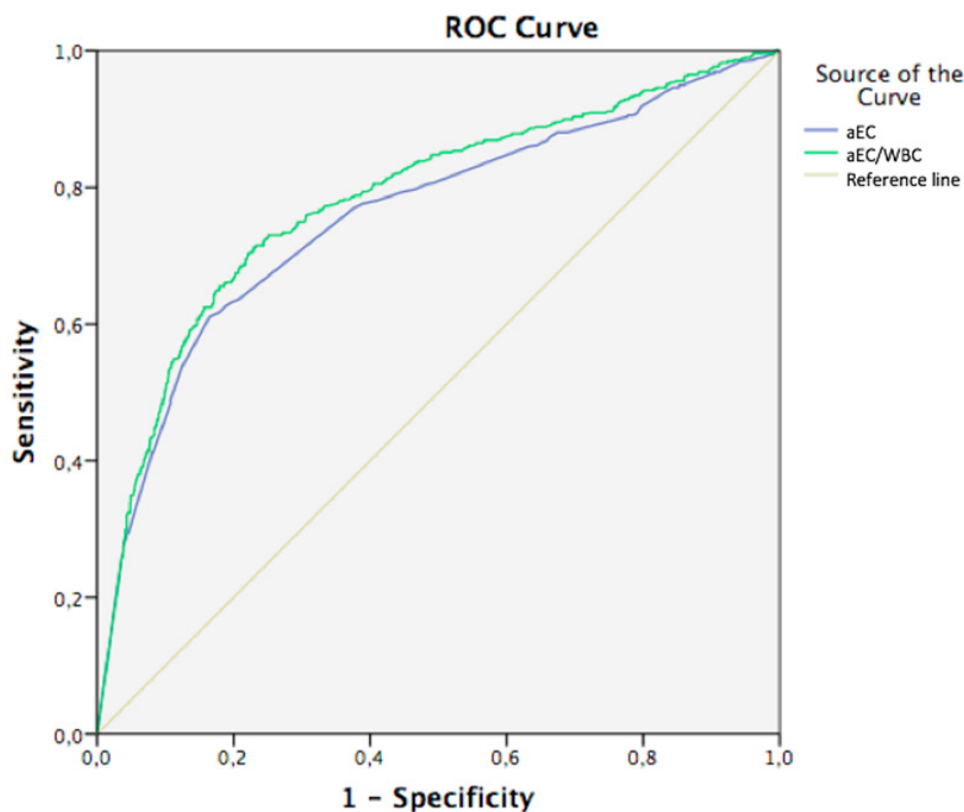
<b>Acute phase proteins (Mean±SD)</b>	<b>Inpatients n=386</b>	<b>Outpatients n=133</b>	<b>p</b>
<b>WBC (/mm<sup>3</sup>) (Mean±sd)</b>	13511±6990	12392±8116	0.127
<b>aNC (/mm<sup>3</sup>) (Mean±sd)</b>	8792±6336	7064±6285	<b>0.007</b>
<b>aEC (/mm<sup>3</sup>) median (min-max)</b>	20 (0-1500)	90 (0-1300)	<b>&lt;0.001</b>
<b>(aEC/WBC)* x 100 median (min-max)</b>	0.11 (0-14.7)	0.92 (0-11.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>CRP (mg/dL) median (min-max)</b>	1.5 (0-54.9)	0.71 (0-29.2)	<b>0.001</b>
<b>ESR (mm/hour) median (min-max)</b>	38.6±30.3	25.7±19.6	<b>&lt;0.001</b>

\*WBC: White blood cells, aNC: absolute neutrophil count, aEC: absolute eosinophil count aEC/WBC: absolute eosinophil count/white blood cell, CRP: C-reactive protein ESR: erythrocyte sedimentation rate, SD: standard deviation

**Table 5.** Comparison of ROC curves for diagnosis of bacterial infections

<b>Acute Phase reactants</b>	<b>AUC* (Unit<sup>2</sup>)</b>	<b>Cut off</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>
WBC (/mm <sup>3</sup> )	0.649	10000	62.8	62.5
aEC (/mm <sup>3</sup> )	0.759	50	61.4	82.4
(aEC/WBC)*100	0.783	1.1	73.7	72.7
CRP (mg/dL)	0.800	0.50	72.7	75.6
ESR (mm/hour)	0.717	20	62.7	71.8

\* AUC: Area under curve, WBC: White blood cells, aEC: absolute eosinophil count aEC/WBC: absolute eosinophil count/white blood cell, CRP: C-reactive protein ESR: erythrocyte sedimentation rate



**Figure 1.** The ROC curve of the decrease in the absolute eosinophil count (aEC) and aEC/WBC ratio in the diagnosis of bacterial infection

## Discussion

The normal value of eosinophils is accepted as 1-3% of circulating leukocytes [3]. Eosinopenia has long been forgotten and has not been used clinically. But recent studies have demonstrated the role of eosinopenia in bacterial infections and in the diagnosis of sepsis [8, 9]. In our study, we found that eosinophil values were lower in all infectious diseases than the healthy control group. Other studies evaluating infections, such as sepsis, and meningitis similarly show low aECs in infected persons [10-12]. A study conducted by Karakonstantis and his colleagues examined 271 patients diagnosed with infection. The specificity was determined as 90% when eosinopenia limit value was taken  $10/\mu\text{L}$  in patients. Eosinophil values were low in patients who died, while aEC rose rapidly in the group of patients who recovered [13]. Lavoignet and colleagues, examined adult emergency room visits and compared 466 patients diagnosed with bacterial infections with a control group. The specificity was determined as 100% when the eosinophil limit value was taken  $<10/\text{mm}^3$  [14]. In our study, similar to

the studies of Karakonstantis and Lavoignet, it was shown that the parameter with the highest specificity was aEC and the parameter with the highest sensitivity was aEC/WBC. This suggests that eosinophil value and aEC/WBC are valuable parameters for both diagnosis and disease exclusion. However, no studies have been found in the literature comparing acute phase reactants with aEC/WBC, indicating that this issue needs to be studied further.

In a study conducted by Outh and colleagues, 121 patients were examined and 57 of them were positive for Covid-19. The sensitivity of eosinopenia in diagnosing Covid-19 was 89.5%, and the specificity was 78.1% [7]. Although detection of low aEC in patients with a diagnosis of Covid-19 created the suspicion that the number of eosinophils may also decrease in severe viral infections as an acute stress response, and that this parameter alone may not be sufficient in the differentiation of bacterial-viral infection. The study of Debray and his colleagues has shown otherwise [5]. Debray compared cases of pediatric bacterial meningitis with cases of viral meningitis. While the lowest

aEC was found in the patients hospitalized in the intensive care unit, the aEC was found to be much lower in the bacterial meningitis patients than in the viral meningitis group. This shows that this inexpensive parameter can be used together with other infection markers in bacterial-viral infection differentiation. But there are no clear limits for the differentiation of these diseases. In our study, when we compared bacterial infections and viral infections, we found significant differences in aEC and aEC/WBC, but we could not give a significant limit value. We believe that more work needs to be done on this issue.

One of the strengths of our study is the large number of patients and the largest study investigating eosinopenia in the pediatric age group. Its limitation is that patients are usually selected from hospitalized patients, which leads to the bias of taking clinically more severe patients into the study. In our study, aEC was taken within the 24 hours of the admission and the follow-up data was not taken. But recording aEC in the follow-up suggests that it can be studied as a new parameter as a prognostic indicator.

As a result, in diagnosing bacterial infection in children and distinguishing it from viral infection, the number of eosinophils should be taken into account as a parameter that is easy, not imposing additional financial burdens, and giving results in a short period of time. We believe that using the absolute number of eosinophils and the aEC/WBC ratio, which many doctors ignore, will actually promising in diagnosing infections.

**Limitations:** The patients included in the study were chosen from a hospital operating program. Diagnosis were not made by a single physician and this may lead to physical examination findings not standardized. Patients were usually selected from hospitalized patients, which may have lead to the bias of taking clinically more severe patients into the study. High number of hospitalisation also may have altered laboratory values. The other limitation is the retrospective nature of the study and all the bacterial and viral infections were not proven.

**Conflict of interest:** None of the authors have any potential conflicts of interest associated with this research.

## References

1. Bass DA. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J Clin Invest* 1975;56:870-879. <https://doi.org/10.1172/JCI108166>
2. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of Acute Infection. *J Clin Invest* 1980;65:1265-1271. <https://doi.org/10.1172/JCI109789>
3. Gil H, Magy N, Mauny F, Dupond JL. Value of eosinopenia in inflammatory disorders: an "old" marker revisited. *Rev Med Interne* 2003;24:431-435. [https://doi.org/10.1016/s0248-8663\(03\)00138-3](https://doi.org/10.1016/s0248-8663(03)00138-3)
4. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* 2008;12:59. <https://doi.org/10.1186/cc6883>
5. Debray A, Nathanson S, Moulin F, Salomon J, Davido B. Eosinopenia as a marker of diagnosis and prognostic to distinguish bacterial from aseptic meningitis in pediatrics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:1821-1827. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03614-y>
6. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. *J Osteopath Med* 2020;120:504-508. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.091>
7. Outh R, Boutin C, Gueudet P, Suzuki M, Saada M, Aumaitre H. Eosinopenia <100/ $\mu$ L as a marker of active COVID-19: an observational prospective study. *J Microbiol Immunol Infect* 2021;54:61-68. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.12.005>
8. Smithson A, Perelló R, Nicolas JM. Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? *Crit Care* 2009;13:409. <https://doi.org/10.1186/cc7877>
9. Wilar R. Diagnostic value of eosinopenia and neutrophil to lymphocyte ratio on early onset neonatal sepsis. *Korean J Pediatr* 2019;62:217-223. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.06723>
10. Xia Z. Eosinopenia as an early diagnostic marker of COVID-19 at the time of the epidemic. *EClinicalMedicine* 2020;23:100398. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100398>
11. Garnacho Montero J, Huici Moreno MJ, Gutiérrez Pizarra A, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care Lond Engl* 2014;18:116. <https://doi.org/10.1186/cc13908>
12. Soni M. Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *Int J Lab Hematol* 2021;43:137-141. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13425>

13. Karakonstantis S, Gryllou N, Papazoglou G, Lydakis C. Eosinophil count (EC) as a diagnostic and prognostic marker for infection in the internal medicine department setting. *Rom J Intern Med* 2019;57:166-174. <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0039>
14. Lavoignet CE, Le Borgne P, Slimani H, et al. Relevance of eosinopenia as marker of sepsis in the emergency department. *Rev Médecine Interne* 2016;37:730-734. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.02.018>

**Ethics approval:** Ethics committee approval was obtained from Izmir University of Health Sciences Tepecik Training and Research Hospital as a Pediatric thesis.

#### **Author contributions**

A.A. and M.A. designed the study; A.A. and M.A. collected data; M.A. and M.H. analysed data; A.A., M.A. and M.H. wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Presented as an oral presentation at the 3rd National Health Services Symposium.



## Atopik dermatit tanılı çocukların aile bireylerinde yaşam ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi

### *Evaluation of quality of life and sleep in family members of children with atopic dermatitis*

Savaş Sarı, Damla Geçkalan Soysal, Ahmet Türkeli

Gönderilme tarihi:01.12.2021

Kabul tarihi:22.03.2022

#### Öz

**Amaç:** Atopik dermatit (AD) sıklıkla infant ve çocukluk döneminde görülen, iyileşme ve alevlenme ataklarıyla kronik seyir gösteren, yoğun kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi AD hastalarında hasta bakımı ve tedavi süreci uzun süre almaktadır. Bu da hasta bireyler kadar hasta bireylerin ailelerinin yaşam kalitesini ve uykusunu önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Hem hastaların hem ailelerin yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu çalışmada 6 ay-6 yaş arasındaki AD tanılı çocukların annelerinin yaşam ve uyku kalitesi ile 2-4 yaş arası sağlıklı kardeşlerinin yaşam kalitesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine Aralık 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında başvuran 6 ay-6 yaş aralığındaki AD tanılı 50 hastanın anneleri ve 2-4 yaş arasındaki kardeşleri ile 6 ay-6 yaş aralığındaki sağlıklı 50 çocuğun anneleri ve 2-4 yaş arasındaki kardeşleri çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi. AD tanısı Hanifin-Rajka kriterlerine göre konuldu. Hastalık şiddeti SCORAD İndeksi ile değerlendirildi. Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği olan PedsQL™ Versiyon 4.0 Kısa Form 15, aile etki ölçeği ebeveyn raporu ( PedsQL™ Family impact Module ) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) anneler tarafından dolduruldu.

**Bulgular:** Atopik dermatit tanılı çocukların annelerinin aile etki ölçeği toplam skoru kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Atopik dermatitli çocukların kardeşlerinin yaşam kalitesi skoru kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Annelerin PUKİ puanlarına bakıldığında alışılmış uyku etkinliği ve uykuya yardımcı ilaç kullanımı dışında tüm parametrelerde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı.

**Sonuç:** Atopik dermatitli olguların aile bireylerinin yaşam kalitesinin düştüğü, uyku kalitesinin bozulduğu sonuçlarına varılmakla birlikte, daha sağlıklı veriler elde edilebilmesi için daha geniş katımlı ve çok merkezli destekleyici çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Atopik dermatit, çocuk yaşam kalitesi, PedsQL™, SCORAD, PUKİ.

Sarı S, Geçkalan Soysal D, Türkeli A. Atopik dermatit tanılı çocukların aile bireylerinde yaşam ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:475-483.

#### Abstract

**Purpose:** Atopic dermatitis is an inflammatory, pruritic skin disease that usually appears in early childhood and infant, with a chronic course of healing and exacerbation. As in other chronic diseases, the patient care and treatment process in AD patients takes a long time. It impairs the quality of life of families as well as patients. In this study, it was aimed to evaluate the quality of life and sleep in mothers of children with atopic dermatitis aged 6 months to 6 years, and quality of life in healthy siblings aged 2-4 years.

**Material and methods:** A total of 50 siblings were included in the study, including siblings between 2-4 years and mothers of patients with atopic dermatitis who were admitted to the pediatric allergy and immunology outpatient clinic between December 2019 and February 2020. The control group was randomly selected from healthy mothers and siblings of healthy children as the same number of similar age groups. The diagnosis of atopic dermatitis was made according to Hanifin - Rajka criteria. Disease severity was evaluated with the SCORAD Index. The PedsQL™ Version 4.0 Short Form 15, the Pediatric Quality of Life Scale, the family impact scale parent report (PedsQL™ Family impact Module) and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PUKİ) were answered by mothers.

**Results:** The family impact scale total score of the mothers of children with atopic dermatitis was found to be significantly lower than the control group. In the atopic dermatitis group, the quality of life score was significantly lower compared to the control groups.

**Conclusion:** In our study, we conclude that families with atopic dermatitis have a decreased quality of life and sleep quality is impaired, but we believe that there is a need for wider participation and multicenter supportive studies to obtain healthier data.

Savaş Sarı, Uzm. Dr. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye, e-posta: dr.ssari04@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0046-3043) (Sorumlu Yazar)

Damla Geçkalan Soysal, Dr. Öğr. Üye. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye, e-posta: drdamlasoysal@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-6344-7035)

Ahmet Türkeli, Doç. Dr. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Kütahya, Türkiye, e-posta: aturkeli1965@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-0783-4166)

**Key words:** Atopic dermatitis, child life quality, PedsQL™, SCORAD, PUKI.

Sarı S, Geckalan Soysal D, Turkeli A. Evaluation of quality of life and sleep in family members of children with atopic dermatitis. Pam Med J 2022;15:475-483.

## Giriş

Kronik hastalık bedensel ve zihinsel gelişimi engelleyen doğumsal ve edinsel hastalıkları kapsayan, uzun bir zaman sürecine yayılabilen ya da tekrarlayabilen, dayanıklılığın olumsuz etkilendiği, sosyal, fiziksel, duygusal kısıtlılıklara neden olan bir durumdur [1].

Yaşam kalitesi bir hastalığın ve tedavisinin yarattığı etkilerin hasta tarafından algılanışı olarak tanımlanır [2]. Kronik hastalıklar, hasta çocuklar kadar aile bireylerinin de yaşam kalitelerini etkilemektedir. Birçok çalışmada kronik hastalıklı çocuğa sahip ebeveynlerin uyku kalitesinin etkilendiği, bunun da yaşam kalitesine doğrudan etki ettiği bildirilmektedir. Kronik hastalığı olan çocuğa sahip aileler, hastalığın getirdiği anormal süreçle birlikte büyük oranda hastalığı olan çocuğa odaklandıkları için diğer kardeşlerin ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kalabilmektedirler. Bu da, sağlıklı kardeşleri potansiyel olarak unutulmuş, önemsenmeyen ve ihmal edilmiş çocuklar haline getirebilmektedir. Kronik hastalığı olan kardeşe sahip sağlıklı kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda; sağlıklı çocukların içe kapanma, saldırganlık, depresyon, kaygı, suçluluk, karışıklık ve izolasyon gibi farklı duygular yaşadıkları gösterilmiştir. Aile yaşamındaki değişimlere aşırı tepki verme, ayrılma kaygısını yaşama, aile düzeninin dışında kaldıklarını düşünme bu çocukları olumsuz etkileyebilmekte ve bu çocukların yalnızlık ve kişisel sağlık durumuyla ilgili kaygılar arttıkça, düşük benlik saygısı, kötü benlik kavramı ve zayıf okul performansı riski de artmaktadır [3, 4].

Atopik dermatit (AD) sıklıkla infant ve çocukluk döneminde görülen, iyileşme ve alevlenme ataklarıyla kronik bir seyir gösteren, yoğun kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır [5]. Çocukluk çağında görülme sıklığı yaklaşık %15-20'dir ve bazı gelişmiş ülkelerde sıklığı son dekatta 2-3 kat artmıştır [6, 7]. Hastalığın en belirgin özelliklerinden biri olan kaşıntı ve sebep olduğu uyku bozukluğu hasta çocuk ve aile bireylerinin yaşam kalitelerinde belirgin bir bozulmaya neden olmaktadır. Semptomların özellikle gece şiddetlenmesi, yetersiz uykunun

da etkisiyle okulda konsantrasyon kaybına ve davranışsal problemlere yol açabilmektedir [8]. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi AD hastalarında hasta bakımı ve tedavi süreci uzun süre almaktadır. Bu da hasta bireyler kadar hasta bireylerin ailelerini de etkilemekte yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. AD tanılı hastalarda ve aile bireylerinin yaşam kalitesinin değerlendirilmesi hastalığın yönetimi ve tedavisinde faydalı bilgiler sunmaktadır [9].

Bu çalışmada çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine başvuran AD tanılı çocukların kardeşlerinin ve annelerinin yaşam kalitesi ile annelerin uyku kalitesinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## Gereç ve yöntem

Çalışmaya Aralık 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında çocuk alerji ve immünoloji polikliniğine başvuran 6 ay-6 yaş arasındaki AD tanılı 50 hastanın anneleri ve 2-4 yaş arasındaki kardeşleri ile 6 ay-6 yaş aralığındaki sağlıklı 50 çocuğun anneleri ve 2-4 yaş arasındaki kardeşleri çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışma için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

AD tanısı Hanifin-Rajka kriterlerine göre konuldu. AD tanılı 6 ay-6 yaş arasındaki çocukların anneleri ve 2-4 yaş arasındaki sağlıklı kardeşleri olanlar çalışmaya alındı. Ayrıca AD tanılı çocuğun eşlik eden başka kronik hastalığının olmaması, ailede başka kronik hastalığa sahip bireyin olmaması dahil edilme kriterleriydi. Aynı şekilde kontrol grubu olan 6 ay-6 yaş arasındaki çocukların kronik hastalığının olmaması, ailede başka bir bireyde kronik hastalık olmaması dahil edilme kriterleri idi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, AD tanı alma yaşı, hastalık süresi, anne yaşı, annenin eğitim durumu ve mesleği, sağlıklı kardeşlerinin yaşı kaydedildi. Hastalığın şiddeti SCORAD indeksi ile değerlendirildi. Atopi açısından hastalara deri prick testi yapıldı ve hastalardan IgE için serum örneği, lökosit ve eozinofil sayısı için kan örnekleri alındı.



Tüm anneler Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği aile etki ölçeği ebeveyn raporu (PedsQL™ Family impact Module) ve çocuğun yaşına uygun Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği olan PedsQL™ Versiyon 4.0 Kısa Form 15'i doldurdu. Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği Aile Etki Ölçeği Ebeveyn Raporu (PedsQL™ Family Impact Module) 8 kategoride (bedensellik işlevsellik, duygusal işlevsellik, toplumsal işlevsellik, bilişsel işlevsellik, iletişim, endişe, günlük işler, aile ilişkileri) toplam 36 sorudan oluşur [10]. Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği olan PedsQL™ Versiyon 4.0 Kısa Form 15 oyun çocukları için ebeveyn raporu (yaş 2-4) çocukların etkilenme düzeyini ölçmek için geliştirilmiştir ve aileleri tarafından doldurulur. Form 4 kategoriden (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, okul fonksiyonu, duygusal fonksiyon) toplam 15 sorudan oluşur [11]. Her iki değerlendirme ölçeğinde soruların puanlaması Likert tipi ölçekte 0-4 arasındaki değerlerle ölçülür (Asla sorun değil: 0, Nadiren sorun: 1, Bazen sorun: 2, Sıklıkla sorun: 3, Her zaman sorun: 4). Puanlar sırası ile 100-75-50-25 ve 0 olarak kodlanır. Toplam puan ve alt ölçek puanları, alt ölçeği oluşturan her bir öge için puanların ortalama değeri alınarak hesaplanır. Yüksek puanlar yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu gösterir.

Uyku kalitesini değerlendiren Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) çalışmaya katılan tüm anneler tarafından dolduruldu. PUKİ toplam 7 bileşenden (öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu) oluşmaktadır. Her bir bileşen 0-3 arası puanlanır ve ölçekten toplam 0-21 arası bir puan alır. Ölçekten alınan puanların yükselmesi, düşen uyku kalitesini göstermektedir [12].

### İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Science (SPSS) 22.0 kullanıldı. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı veriler normal olarak dağıldığında ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Yaş ve PedsQL™ puanları gibi sürekli değişkenler bağımsız Student-t testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p$  değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi. Değişkenler arası ilişki Pearson korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik verilerin bağımlı değişken ile olan ilişkisini saptayabilmek için "Ki-kare testi" kullanıldı.

### Bulgular

Çalışmaya AD tanılı 6 ay-6 yaş arasındaki 50 hastanın annesi ve 2-4 yaş kardeşi ile 6 ay-6 yaş arasındaki sağlıklı 50 çocuğun annesi ve 2-4 yaş kardeşi olmak üzere toplam 100 anne ile 100 kardeş katıldı. AD tanılı hastaların tanı yaşı  $29\pm 24,8$  ay idi. AD'li hastaların hastalık süresi  $7,67\pm 6,7$  ay idi. AD tanılı hastaların SCORAD değerleri  $18,6\pm 6,7$  idi. Çalışmaya katılan kardeşlerin yaş ortalaması AD grubunda  $3,2\pm 0,8$  yıl, kontrol grubunda  $3,0\pm 0,8$  yıl idi, gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Olgular anne yaş grupları açısından değerlendirildiğinde, AD tanılı hastaların annelerinin %16'sının (n=8) 18-25 yaş grubunda olduğu, %72'sinin (n=36) 25-35 yaş grubunda olduğu, %12'sinin (n=6) 35 yaş ve üzerine olduğu saptandı. Sağlıklı çocuklardan oluşan grubun annelerinin ise %12'sinin (n=6) 18-25 yaş grubunda olduğu, %82'sinin (n=41) 25-35 yaş grubunda olduğu, %6'sının (n=3) 35 yaş ve üzerine olduğu saptandı. Çalışmaya katılan annelerin yaşları incelendiğinde AD grubunda  $38,96\pm 5,6$  yıl ve kontrol grubunda  $37,5\pm 5,7$  yıl olarak saptandı, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Annelerinin meslekleri bakımından değerlendirildiğinde, AD'li olguların annelerinin %10'unun (n=5) işçi olduğu, %6'sının (n=3) memur, %8'inin (n=4) çiftçi, %76'sının (n=38) ise çalışmadığı, sağlıklı çocuklardan oluşan grupta ise annelerin %10'unun (n=5) işçi, %6'sının (n=3) memur, %2'sinin (n=1) çiftçi, %82'sinin (n=41) ise çalışmadığı saptandı. Çalışmadaki olguların anneleri eğitim durumu bakımından incelendiğinde, AD tanılı olguların annelerinin %4'ünün (n=2) okuryazar olduğu, %6'sının (n=3) ilkökul mezunu, %22'sinin (n=11) ortaokul mezunu, %54'ünün (n=27) lise mezunu, %14'ünün (n=7) üniversite mezunu olduğu saptandı. Sağlıklı grupta ise, %4'ünün (n=2) okuryazar olduğu, %4'ünün (n=2) ilkökul mezunu, %22'sinin (n=11) ortaokul, %54'ünün (n=27) lise, %14'ünün (n=7) üniversite mezunu olduğu saptandı. AD'li olgularda lökosit sayısı ve total IgE düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Eozinofil sayıları bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmadaki tüm olgulara deri prick testi uygulandı. Yedi tanesi (%58,3) AD tanılı, beş tanesi (%41,7) kontrol grubunda olmak üzere toplam 12 olguda deri testi pozitifliği saptandı. Beş olguda ev tozu akarı 1, beş olguda ev tozu

**Tablo 1.** Çalışma grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verileri

	Çalışma grubu n=50	Kontrol grubu n=50	p
AD' li Çocuk Yaşı (Ay)	40,1±24,9	44,2±23,8	0,41
AD tanı yaşı (Ay)	29±24,8		
AD süresi (Ay)	7,67±6,7		
SCORAD	18,6±6,7		
Kardeş yaşı (yıl)	3,2±0,8	3,0±0,8	0,29
Cinsiyet	Erkek (% n)	68 (34)	0,04
	Kız (% n)	54 (27)	
Anne yaşı	38,96±5,6	37,5±5,7	0,16
Lökosit	8501,4±3484,6	8132,2±2272,4	0,048
Eozinofil	331,8±378,2	261,2±232,6	0,249
Total IgE	17,2±256,9	75,5±105,6	0,039

\*AD: Atopik dermatit

\*SCORAD: Severity scoring of atopic dermatitis

akarı 2, dört olguda inek sütüne karşı, dört olguda yumurta, bir olguda fıstık, bir olguda ot ve tahıllar, iki olguda alternariya karşı duyarlılık saptandı. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kardeşlerin yaşam kaliteleri değerlendirildiği PedsQL™ ölçeği toplam puanı AD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı (59,1/76,1) ( $p<0,001$ ). Ölçekte değerlendirilen 4 alt başlığın puanları ayrı ayrı değerlendirildiğinde AD grubunda

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı (Tablo 2).

Annelerin yaşam kalitelerinin değerlendirildiği PedsQL™ ebeveyn raporu toplam puanları AD grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (56,5±9,8/79,2±8), bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Değerlendirme ölçeğinin alt gruplarının puanları değerlendirildiğinde tüm parametreler AD grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (Tablo 3).

**Tablo 2.** Atopik dermatitli çocukların kardeşlerinin yaşam kalitesi ölçeği sonuçları

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Fiziksel Puan	55,4±10,4	72,9±10,1	0,001
Duygusal Puan	59,7±10,9	79,3±11,1	0,001
Sosyal Puan	60,2±10,6	78,3±11,4	0,001
Okul Puan	61,0±12,5	73,7±14,3	0,001
Total Puan	59,1±8,8	76,1±8,1	0,001

**Tablo 3.** Atopik dermatitli çocukların annelerinin aile etki ölçeği sonuçları

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Bedensel Puan	53,0±11,4	74,7	0,001
Duygusal Puan.	57,5±11,6	84±11,6	0,001
Toplumsal Puan	59±9,9	83,6±12,6	0,001
Bilişsel Puan	54,7±12,1	73,3±10,9	0,001
İletişim Puan	58,5±14,8	83,8±13,9	0,001
Endişe Puan	60,1±12,1	85,1±12,7	0,001
Günlük İşler Puan	51±16	73,8	0,001
Aile İlişkileri	58,3±13,7	83,3±11,4	0,001
Toplam Puan	56,5±9,8	79,2±8	0,001

AD grubunda annelerin PUKİ toplam puanları ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ( $14,3\pm 2,4/11,0\pm 2,1$ ) ( $p<0,001$ ). Ölçeğin alt grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde

alışılmış uyku etkinliği ve uykuya yardımcı ilaç kullanımı dışında tüm parametrelerinin ortalama puanları AD grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek idi, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Annelerin Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi puanları

	Çalışma grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p
Öznel uyku kalitesi	1,7±0,6	0,6±0,6	0,001
Uyku latansı	1,3±0,5	0,6±0,4	0,001
Uyku süresi	6,9±0,6	7,3±0,6	0,003
Alışılmış uyku etkinliği	1,0±0,6	0,8±0,7	0,25
Uyku bozukluğu	1,6±0,4	1,0±0,1	0,001
Uykuya yardımcı ilaç kullanımı	0,2±0,5	0,1±0,3	0,2
Gündüz işlev bozukluğu	1,5±0,7	0,4±0,6	0,001
PUKİ	14,3±2,4	11,0±2,1	0,001

\*PUKİ: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi

Çalışmamızda AD grubunda annelerin PedsQL™ toplam puanları ile annelerin PUKİ toplam puanları arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,583$ ,  $p<0,001$ ). Kardeşlerin PedsQL™ toplam puanları ile annelerin PUKİ toplam puanları arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,555$ ,  $p<0,001$ ). Kardeşlerin PedsQL™ toplam puanları ile annelerin PedsQL™ toplam puanları arasında ise pozitif korelasyon olduğu görüldü ( $r=0,834$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 1, 2).

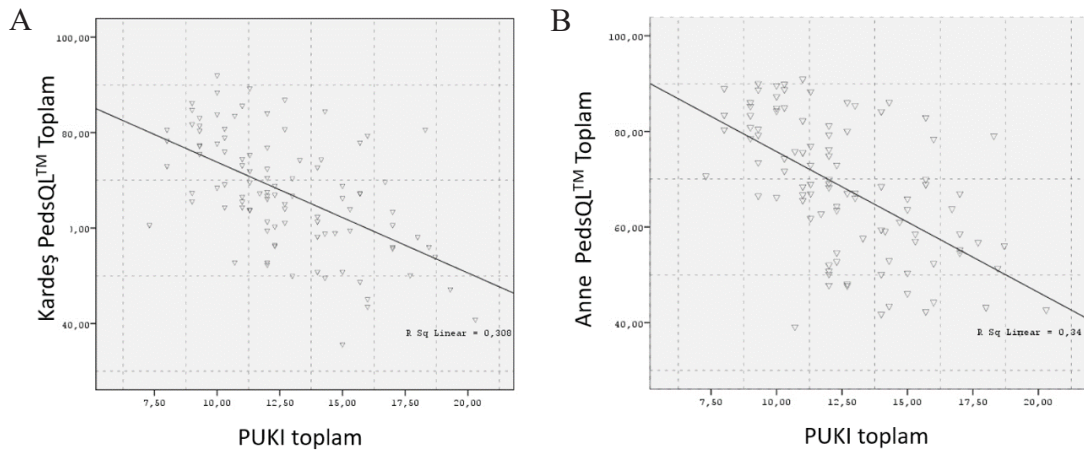
## Tartışma

İyileşme ve alevlenme ataklarıyla seyreden atopik dermatitte kaşıntı yakınması hastalığın temel bir özelliğidir ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli derecede negatif etki yaptığı

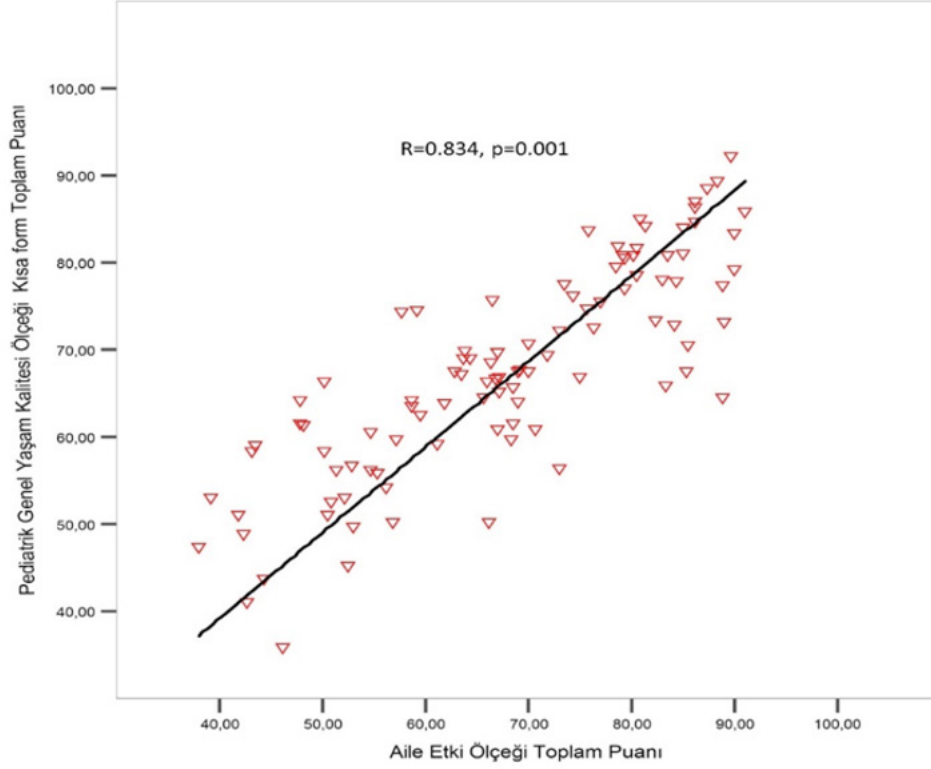
bilinmektedir. Kaşıntı özellikle gece artmakta olup hastalar kadar aile bireylerinin hem yaşam kalitelerini hem de uyku kalitelerini olumsuz etkilemektedir.

AD tanılı hastaların annelerinin ve kardeşlerinin yaşam kalitesi ile annelerin uyku kalitesinin değerlendirildiği çalışmamızda AD'nin aile bireylerinin yaşam ve uyku kalitesi üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız AD'li hastaların oyun çağı kardeşlerinin yaşam kalitesinin değerlendirildiği literatürdeki bilinen ilk çalışmadır.

Literatürde kronik hastalıklı çocuğa sahip ebeveynlerin uyku kalitesinin de etkilendiği, bunun da yaşam kalitesine doğrudan etki ettiği bildirilmektedir [13]. Fishbein ve ark. [14] AD



**Şekil 1-A.** Kardeş yaşam kalitesi toplam skorları ile anne uyku kalitesi toplam skorları arasında korelasyon, **1-B.** Annelerin yaşam kalitesi toplam skorları ile anne uyku kalitesi toplam skorları arasında korelasyon



**Şekil 2.** Pediyatrik yaşam kalite ölçeği ile aile etki ölçeği korelasyonu

tanılı okul çağı çocuklarında yaptığı çalışmada uyku bozukluğunun AD'nin yaygın bir belirtisi olduğu söylenmiştir. Ülkemizde Yayıcı Köken ve ark. [15] duchenne müsküler distrofisi tanılı çocuklarda ve annelerinde uyku kalitesini değerlendirdikleri çalışmada annelerin uyku kalitesinin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir. Yine ülkemizde Filiz ve ark. [16] besin alerjisi olan çocukların annelerinde uyku bozukluğunu değerlendirdikleri çalışmada 71 besin alerjisi tanılı çocuğun annesi ile kontrol grubunda 58 çocuğun annesi karşılaştırılmış, PUKİ toplam puanı besin alerjisi olan çocukların annelerinde anlamlı yüksek olduğu, uyku kalitesinin kontrol grubuna göre daha kötü olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışma ise, ağır AD'li çocukların ebeveynlerinin her gece uykularının bölünerek 40-45 dakikalarını çocuklarının bakımına harcadıkları belirtilmiştir [17]. Çalışmamızdaki AD'li hastaların anneleri Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği ile değerlendirildiğinde alışılmış uyku etkinliği ve uykuya yardımcı ilaç kullanımı dışında tüm parametrelerde ve total PUKİ puanı bakımından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcut idi. Bu veri ile AD tanılı çocukların annelerinde uyku kalitesinin daha düşük olduğu saptandı.

Yaşam kalitesi, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kişinin içinde bulunduğu kültür ve değerler sistemi içerisinde amaçları, beklentileri, standart ve ilgileri ile ilişkili bir şekilde yaşam içindeki bulunduğu yeri algılayış biçimidir. Yaşam kalitesi, kişinin yaşamından memnuniyetini, işlevselliğini ve genel iyilik halini yansıtır [18].

AD gibi kronik hastalıklar normalden daha fazla bakım gerektirdiğinden hastayı etkilediği kadar aileyi de sosyal, emosyonel ve maddi olarak etkilemektedir [19]. AD tanılı 120 hasta çocuk ve ailesinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalığı aktif ve ağır olanların ailelerinde dermatolojik yaşam kalitesi daha düşük saptanmıştır [20]. Siafaka ve ark. [21] AD tanılı 75 çocuk ve annelerinin dahil edildiği çalışmada AD'nin yaşam kalitesi üzerinde orta düzeyde etkili olduğu, bunun da hastalığın şiddeti ve kronikliği ile ilgili olduğu bulunmuştur. Al Shobaili [22] yaptığı 447 AD tanılı pediyatrik hastanın ailelerinin incelendiği çalışmada yaşam kalite düzeylerinde %96,6 oranında olumsuz etkilenme olduğu ve SCORAD şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Pedersen ve ark. [23] 5 yaş altı 2242 AD tanılı çocuk ve annelerinde yaşam kalitesini değerlendirdikleri çalışmada hasta çocukların ve annelerinin yaşam kalitelerinin düştüğü, hastalık şiddeti

ile yaşam kalitesinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Huang ve ark. [24] AD'de yaşam kalitesini değerlendirdikleri ve 27 çalışmayı dahil ettikleri derlemede, AD tanılı hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesinin uyku bozukluğuna ve hastalığın en belirgin özelliği olan kaşıntıya bağlı olarak bozulduğu saptanmıştır. Ülkemizde Gündüz ve ark. [25] yaptığı 1 ay-6 yaş aralığındaki 70 AD tanılı, 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 120 çocuk ve annelerinin dahil edildiği çalışmada yaşam kalitesi için SF-36 anketleri çalışılmış, annelerinde fiziksel işlevsellik dışında etkilenme olmadığı bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda AD tanılı çocukların annelerinin PedsQL™ ile değerlendirilen yaşam kalite ölçeklerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda anne yaşam kalitesi ile kardeşlerin yaşam kalitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Annenin yaşam kalitesinin düşmesi kardeşlerin yaşam kalitesinde düşmeye neden olduğu görülmüştür.

Kronik hastalığı olan kardeşe sahip çocuklarda depresyon, anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, daha düşük yaşam kalitesi değerleri ya/ya da akran sorunları gibi birçok sorun görülebilmektedir. Özellikle kronik hastalığın ağır ve yaşamı tehdit edici olduğu durumlarda sağlıklı kardeşlerin psikolojik işlevlerinde etkilenmenin daha belirgin olduğu gösterilmiştir [3]. Kronik hastalığı olan kardeşe sahip sağlıklı kardeşler üzerinde yapılan çalışmalarda; sağlıklı çocukların, içe kapanma, saldırganlık, depresyon, kaygı, suçluluk, karışıklık ve izolasyon gibi farklı duygular yaşadıkları gösterilmiştir [26]. Aile yaşamındaki değişimlere aşırı tepki verme, ayrılma kaygısını yaşama, aile düzeninin dışında kaldıklarını düşünme bu çocukları olumsuz etkileyebilmekte ve bu çocukların yalnızlık ve kişisel sağlık durumuyla ilgili kaygılar arttıkça, düşük benlik saygısı, kötü benlik kavramı ve zayıf okul performansı riski de artmaktadır. Kronik hastalığı olan çocuğa sahip aileler, hastalığın getirdiği anormal süreçle birlikte büyük oranda hastalığı olan çocuğa odaklandıkları için, diğer kardeşlerin ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kalabilmektedirler. Kanseri hastası çocukların kardeşlerinde yapılan bir çalışmada, sağlıklı kardeşin 'hasta çocuğun yaşadığı strese benzer bir stres' yaşadığı gösterilmiştir [27]. Ülkemizden Yılmaz ve ark. [28] astımlı çocukların kardeşlerinde yaptığı çalışmada

kardeşlerin duygusal fonksiyonlarının olumsuz etkilendiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda AD'li hastaların kardeşlerinde yaşam kalitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Ayrıca PedsQL™ yaşam kalite ölçeğinin 4 alt grubu olan fiziksel, sosyal, okul ve duygusal fonksiyonları ayrı ayrı değerlendirildiğinde AD'li hastaların kardeşlerinde anlamlı olarak olumsuz etkilenme olduğu görülmüştür

Çalışmamızda uyku kalitesinde bozulma ile anne ve çocuk yaşam kalitesi arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır (Şekil 1A, B).

Sonuç olarak, AD kronik bir hastalık olmakla birlikte, hastaları ve yakın çevrelerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Çalışmamız AD'li çocuk hastaların özellikle anne ve kardeşlerinin yaşam kalite ölçeğinin beraber değerlendirildiği ilk çalışma niteliğini taşımaktadır. AD'li olgularda aile bireylerinde yaşam kalitesinin düştüğü, uyku kalitesinin bozulduğu sonuçlarına varılmakla birlikte, daha sağlıklı veriler elde edilebilmesi için daha geniş katılımlı ve çok merkezli destekleyici çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Halfon N, Newacheck PW. Evolving notions of childhood chronic illness. JAMA 2010;303:665-666. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.130>
2. Karimi M, Brazier J. Health, health-related quality of life and quality of life: what is the difference? Pharmacoeconomics 2016;34:645-649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
3. O' Brien I, Duffy A, Nicholl H. Impact of childhood chronic illnesses on siblings: a literature review. Br J Nurs 2010;18:1358-1360. <https://doi.org/10.12968/bjon.2009.18.22.45562>
4. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care 1999;37:126-139. <https://doi.org/10.1097/00005650-199902000-00003>
5. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of atopic dermatitis: mimics, overlaps, and complications. J Clin Med 2015;4:884-917. <https://doi.org/10.3390/jcm4050884>
6. Al Adawiyah R, Putera AM, Astari L, Ariyanto FC. Determinant factors of recurrence atopic dermatitis symptoms in children: a cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond) 2021;70:102847. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102847>

7. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. An update. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:877-895. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70246-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70246-7)
8. Basra MK, Gada V, Ungaro S, Finlay AY, Salek SM. Infants' dermatitis quality of life index: a decade of experience of validation and clinical application. *Br J Dermatol* 2013;169:760-768. <https://doi.org/10.1111/bjd.12563>
9. Bilaç C, Bilaç Ö, Öztürkcan S. Çocuklarda dermatolojik hastalıklarda yaşam kalitesi. *Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi* 2014;48:60-66. <https://doi.org/10.4274/turkderm.88886>
10. Marciniak J, Reich A, Szepletowski JC. Quality of life of parents of children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2017;97:711-714. <https://doi.org/10.2340/00015555-2633>
11. Yılmaz O, Türkeli A, Karaca O, Yuksel H. Evaluation of the influence of an asthmatic sibling on the quality of life in children using the Turkish version of pedsq short form 15. *Turk Arch Ped* 2013;48:9.
12. Yılmaz G, Küçük Alemdar D. Evaluation of care burden among mothers of children with a disability: correlation between physical activity, quality of life, and sleep quality; a cross-sectional study. *Perspect Psychiatr Care* 2021;57:129-137. <https://doi.org/10.1111/ppc.12534>
13. Yüksel H, Yılmaz Çiftdoğan D, Yılmaz Ö, Söğüt A. Bronfiyolitisi obliteranslı çocukların annelerinde uyku niteliğinin değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2009;44:99-102.
14. Fishbein AB, Cheng BT, Tilley CC, et al. Sleep disturbance in school-aged children with atopic dermatitis: prevalence and severity in a cross-sectional sample. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3120-3129. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.064>
15. Yayıcı Koken O, Gultutan P, Gurkas E, Degerliyurt A. Sleep: how is it affected in patients with DMD and their mothers? *Minerva Pediatr* 2021. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.21.06281-9>
16. Filiz S, Keleş Ş, Akbulut UE, Işık IA, Kara MZ. Sleep disturbances and affecting factors in young children with food allergy and their mothers. *Allergol Immunopathol* 2020;48:158-164. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.06.014>
17. Moore K, David TJ, Murray CS, Child F, Arkwright PD. Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: a prospective comparative study. *Br J Dermatol* 2006;154:514-518. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07082.x>
18. World Health Organization. (2004). The World Health Organization quality of life (WHOQOL)-BREF,2012revision. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77773>. Accessed December 01,2021
19. McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:228-231. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282ff6d6c>
20. Çömlek FÖ, Toprak A, Nursoy MA. Çocukluk çağı atopik dermatitli hastalarda ve ailelerinde dermatolojik yaşam kalitesi değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2020;55:270-275. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.63549>
21. Siafaka V, Zioga A, Evrenoglou T, Mavridis D, Tsaouri S. Illness perceptions and quality of life in families with child with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 2020;48:603-611. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.003>
22. AlShobaili HA. The impact of childhood atopic dermatitis on the patients' family. *Pediatr Dermatol* 2010;27:618-623. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01215.x>
23. Pedersen CJ, Uddin MJ, Saha SK, Darmstadt GL. Prevalence and psychosocial impact of atopic dermatitis in Bangladeshi children and families. *PLoS One* 2021;16:e0249824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249824>
24. Huang J, Choo YJ, Smith HE, Apfelbacher C. Quality of life in atopic dermatitis in Asian countries: a systematic review. *Arch Dermatol Res* 2021;1-18. <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02246-7>
25. Gunduz S, Usak E, Ozen S, Gorpelioglu C. Obsessive compulsive symptoms and quality of life in mothers of children with atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:432-437. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.004>
26. Mollaoğlu M. Kronik hastalıklarda yaşam kalitesi ve hemşirelik. 2. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongre Özet Kitabı 2007:9-10.
27. Murray JS. Attachment theory and adjustment difficulties in siblings of children with cancer. *Issues Ment Health Nurs* 2000;21:149-169. <https://doi.org/10.1080/016128400248167>
28. Yılmaz Ö, Türkeli A, Karaca Ö, Yüksel H. Does having an asthmatic sibling affect the quality of life in children? *Turk J Pediatr* 2017;59:274-280. <https://doi.org/10.24953/turkped.2017.03.007>

**Etik kurul onayı:** Çalışma için, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 05.11.2019 ve karar no: 2019/11-10).

#### Yazarların makaleye olan katkıları

A.T. ve S.S. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. Teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü A.T.,

S.S. ve D.G.S. tarafından yazılmış, gözden geçirilip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamışlardır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Makalemiz Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi'nde poster bildiri (e070,13-17.10.2021) ve Çocuk Allerji ve Astım Kongresi'nde sözel sunum olarak sunulmuştur (S-30, 02.10.2021).





## The effect on postoperative bowel movements of intraoperative drain application during laparoscopic bilateral tubal sterilization

### Laparoskopik bilateral tubal sterilizasyon operasyonu sırasında dren uygulanmasının postoperatif barsak hareketlerine etkisi

Buğra Şahin, Gizem Cura Şahin

Gönderilme tarihi:26.12.2021

Kabul tarihi:18.03.2022

#### Abstract

**Purpose:** The use of a drain during a laparoscopic bilateral tubal sterilization (L/S BTS) operation is not a routine procedure, but enables close follow up of a patient when there is suspected bleeding. The aim of this study was to investigate the potential benefits of drain placement during L/S BTS operation in respect of the gastrointestinal system postoperatively.

**Materials and methods:** A retrospective evaluation was made of patients applied with L/S BTS at Turhal State Hospital between June 2019 and March 2021. The study included a total of 64 women; 22 applied with a drain during L/S BTS operation and 42 women not applied with a drain. The two groups of patients were compared in respect of age, time to postoperative gas-faeces output, abdominal pain, the formation of intra-abdominal abscess-hematoma, wound site infection, operation time, and time of hospital discharge.

**Results:** In the comparison of the patients with and without a drain, there was seen to be earlier gas and faeces output in the patients where a drain was used ( $p=0.003$ ,  $p=0.018$ ). Greater abdominal pain was felt in the first 12 hours ( $p=0.029$ ), and a higher rate of wound site infection was observed ( $p=0.008$ ) in the patients with a drain.

**Conclusion:** Perioperative placement of a drain in patients applied with L/S BTS was seen to result in earlier gas-faeces output but greater abdominal pain. Drain application in the early postoperative period can be considered to have a positive effect on the bowel movements evacuating laparoscopy gas.

**Key words:** Bilateral tubal sterilization, drain, laparoscopy.

Sahin B, Cura Sahin G. The effect on postoperative bowel movements of intraoperative drain application during laparoscopic bilateral tubal sterilization. Pam Med J 2022;15:485-490.

#### Öz

**Amaç:** Laparoskopik bilateral tubal sterilizasyon (L/S BTS) operasyonu sırasında dren kullanımı rutin bir uygulama olmayıp kanama şüphesi durumunda hastanın yakın takibini mümkün kılar. Bu çalışma ile L/S BTS operasyonu sırasında dren uygulamasının postoperatif dönemde gastrointestinal sistem açısından olası faydalarını araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Turhal Devlet Hastanesi'nde Haziran 2019 ile Mart 2021 arasında L/S BTS uygulanmış hastaların dosya verileri retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya L/S BTS operasyonu sırasında dren uygulanmış 22 hasta kadın ile L/S BTS operasyonu sırasında dren uygulanmamış olan 42 hasta kadın olmak üzere toplamda 64 hasta kadın dahil edildi. Gruplar; yaş, ameliyat sonrası gaz-feçes çıkışına kadar geçen süre, karın ağrısı, karın içi apse-hematom oluşumu, yara yeri enfeksiyonu, ameliyat süresi ve hastaneden taburcu olma süresi açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Dren kullanılan hastalar ile dren kullanılmayan hastalar karşılaştırdıklarında; dren kullanılan hastalarda gaz ve gaita çıkış saatlerinin daha erken olduğu bulundu ( $p=0,003$  ve  $p=0,018$ ). Ancak dren kullanılan hastalar ilk 12 saatte daha fazla abdominal ağrı hissetmekteydiler ( $p=0,029$ ). Yine dren konulan hastalarda daha fazla yara yeri enfeksiyonu olduğu gözlemlendi ( $p=0,008$ ).

**Sonuç:** L/S BTS yapılan hastalara peroperatif dren uygulanması ile postoperatif dönemde gaz-gaita çıkışı daha erken saatte olmakta ancak abdominal ağrı hissi daha fazla olmaktaydı. Dren uygulaması ile postoperatif erken dönemde boşalan laparoskopik gazının bağırsak hareketlerini olumlu yönde etkilediği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Bilateral tubal sterilizasyon, dren, laparoskopi.

Şahin B, Cura Şahin G. Laparoskopik bilateral tubal sterilizasyon operasyonu sırasında dren uygulanmasının postoperatif barsak hareketlerine etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:485-490.

## Introduction

Tubal sterilization (TS) is the general term used to refer to surgical procedures applied to prevent gametes or a fertilised oocyte passing from the tube to the endometrial cavity where it could be implanted, with the aim of preventing pregnancy [1]. Since the introduction of the routine use of laparoscopy in the 1970s, the most selected technique, especially in the interval period, has become the laparoscopic bilateral tubal sterilization (L/S BTS) method [2]. Following the development of mechanical methods in particular and increased reliability of the electrocoagulation technique, L/S BTS became more widely used [3].

The main advantages of laparoscopy are good cosmetic results, a shorter hospitalisation time and low adhesion score [4]. Carbon dioxide is used during laparoscopy to expand the peritoneal cavity and create pneumoperitoneum. Following this procedure, an amount of residual gas may inevitably remain in the peritoneal cavity. Although it is a less invasive technique, patients who have undergone laparoscopy may experience postoperative shoulder pain, nausea and vomiting, and the time to gas-faeces output may be prolonged, due to this residual gas [5].

It has been reported that peritoneal gas drainage in the first 4-6 hours after laparoscopy reduces the volume of residual intraperitoneal gas and consequently improves symptoms in the recovery period [6, 7]. However, it has also been reported that routine drain use increases the possibility of postoperative infection [8]. Kerimoglu et al. [9] demonstrated that the use of a drain in patients undergoing laparoscopic ovarian cystectomy increased postoperative abdominal pain and prolonged the length of stay in hospital.

The aim of this study was to investigate the effects of drain application during L/S BTS operation on the gastrointestinal system in the postoperative period in respect of nausea-vomiting, the time to gas-faeces output, abdominal pain, and potential intra-abdominal abscess or hematoma formation, wound site infection, and the time to discharge.

## Material and method

This study was conducted as a retrospective examination of the data of 64 female patients

who underwent L/S BTS on their own and their husband's request in the Obstetrics and Gynaecology Clinic of Turhal State Hospital between June 2019 and March 2021.

An intra-abdominal drain was placed at the end of the procedure in 22 patients, and no drain was placed in 42 patients. The women included in the study were aged 30-45 years, and had no co-morbid diseases. Patients were excluded from the study if the procedure had to be converted to open surgery during the operation or if complications developed such as organ perforation. Approval for the study was granted by the Ethics Committee of Tokat Gaziosmanpasa University. All patients provided informed consent.

The operations of all the patients were performed by the same surgeon. In all cases, 1 gr cefazoline was administered intravenously as prophylactic antibiotic 30 minutes before general anaesthesia induction (It was not applied to those with penicillin allergy). L/S was applied with the standard 2-port method, with the placement of one 10 mm port from the umbilicus and the other 5 mm port from the left lateral inferior abdominal wall, following the creation of a distension environment using carbondioxide via a Veress needle placed intra-umbilically. Using LigaSure Impact (LS, Medtronic, Dublin, Ireland), the cauterisation-cutting and tissue removal procedures were applied to the bilateral tubes. During the procedure, the gas pressure was set to 12 mm Hg, and at the end of the operation, mild abdominal compression was applied to all the patients to passively remove the carbondioxide. Postoperative pain control was provided for all the patients with 100 mg diclofenac followed by 3 doses of 500 mg paracetamol every 8 hours. Some of the patients were obese, and all of them received enoxaparin 0.4 2\*1 in the postoperative period with the recommendation of the cardiovascular doctor.

In 22 of the L/S BTS operations, because of suspected bleeding, a soft plastic drain was placed in the left lateral inferior abdominal wall from where the 5 mm trochar had been removed, and this drain was then removed after 24 hours. In 42 of the L/S BTS operations, no drain was used. The two patient groups of with and without drain were compared in respect of age, body mass index (BMI), previous abdominal surgery,

and operating time, and in the postoperative period, nausea-vomiting, abdominal pain, time to first gas-faeces output, length of hospital stay, and complications in the first 2 weeks (intra-abdominal abscess- hematoma, wound site infection). The severity of abdominal pain felt in the first 12 hours postoperatively was evaluated using a Visual Analog Scale (VAS).

### Statistical analysis

Data obtained in the study were analyzed statistically using SPSS vn 20 software (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were presented as mean±standard deviation values for continuous variables, and as number (n) and percentage (%) for categorical variables. In the comparisons of paired groups, the Mann Whitney U-test, the Independent Samples t-test,

or the Chi-square tests were used. A value of  $p<0.05$  was accepted as statistically significant.

### Results

Evaluation was made of a total of 64 patients who underwent L/S BTS; 22 applied with a drain and 42 not applied with a drain. The patient characteristics, postoperative VAS scores, and operative outcomes of both groups are shown in Table 1. The mean age of the patients was  $32.55\pm 2.77$  years in the drain group and  $33.10\pm 3.13$  years in the non-drain group ( $p=0.491$ ). No significant difference was determined between the groups in respect of BMI and history of abdominal surgery ( $p=0.262$ ,  $p=0.619$ ). The operating time of  $43.18\pm 8.38$  mins in the group with drain applied was statistically significantly longer compared to  $36.19\pm 6.22$  mins in the group where no drain was used

**Table 1.** Patient characteristics and postoperative findings

	Drain (+) n=22	Drain (-) n=42	p value
Age (years)	32.55±2.77	33.10±3.13	0.491
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.95±2.12	28.86±3.68	0.262
Previous abdominal operation	6 (27.27%)	14 (33.33%)	0.619
Operation time (min)	43.18±8.38	36.19±6.22	<b>0.001*</b>
Nausea/vomiting	4 (18.18%)	7 (16.67%)	0.879
VAS score for abdominal pain (first 12 hours)	4.82±2.68	3.26±2.5	<b>0.029*</b>
Time to gas output (hour)	16.36±6.52	21.33±5.9	<b>0.003*</b>
Time to first defecation (hour)	26.36±7.57	31.24±7.61	<b>0.018*</b>
Postoperative length of stay in hospital (hours)	40.36±17.19	39.43±13.84	0.814
Intra-abdominal abscess	1 (4.54%)	4 (9.52%)	0.481
Intra-abdominal hematoma	1 (4.54%)	5 (11.9%)	0.337
Infection at incision site	5 (22.72%)	1 (2.38%)	<b>0.008*</b>

Variables are presented as mean ± standard deviation (SD) values or number (n) and percentage (%)

( $p=0.001$ ). The postoperative VAS scores were  $4.82\pm 2.68$  in the drain group and  $3.26\pm 2.5$  in the non-drain group ( $p=0.029$ ). The time to first gas output and defecation was earlier in the group applied with a drain ( $p=0.003$ ,  $p=0.018$ ). No significant difference was determined between the groups in respect of length of hospital stay ( $p=0.814$ ) or the development of intra-abdominal abscess or hematoma ( $p=0.481$ ,  $p=0.337$ ). A higher rate of infection in the incision line was observed in the group with a drain applied ( $p=0.008$ ).

### Discussion

In this study, an evaluation was made of

22 patients with a drain applied because of suspected bleeding and 42 patients for whom the procedure was completed without drain placement in L/S BTS operations performed in a single centre in a period of approximately 2 years. The study results showed that the patients with a drain applied had a shorter postoperative time to first gas output and defecation but experienced more pain in the first 12 hours and developed more infection in the incision line. The placement of a drain was also seen to prolong the operating time.

The presence of gas or fluid in the peritoneal cavity following laparoscopic

surgery can increase the risk for the patient of experiencing pain or developing infections or other complications [10]. To reduce this risk, an intraperitoneal drain is generally placed at the end of the operation. Many studies have suggested that drain placement after laparoscopy could play a role in reducing pain [11-13], as the drain assists in more rapid expulsion of residual intraperitoneal carbon dioxide. Thus, especially shoulder pain, and abdominal pain are reduced, the patient can be mobilized earlier in the postoperative period and can then be discharged from hospital earlier.

However, it has also been reported that the use of a drain can increase abdominal pain and cause discomfort for reasons such as subcutaneous and sub-fascia irritation, tissue damage and obstruction or twisting [14]. In the current study, the mean VAS scores of the patients with a drain were determined to be higher than those of the patients without a drain. The placement of the drain was considered to have increased the pain scores by causing subcutaneous and sub-fascia irritation. In a study by Georgiou et al. [15], drain placement was shown to have led to pain causing a prolonged length of stay in hospital. In the current study, both the groups of patients with and without drain had similar times to discharge.

In patients with an intraperitoneal drain placed perioperatively, more comfortable bowel movements have been reported as no increase in intra-abdominal pressure has formed associated with less laparoscopic gas in the abdomen postoperatively [16]. In the current study, the patients with drain placement had less nausea and vomiting and earlier gas-faeces output. It was determined that in the group where a drain was not used, intestinal peristalsis was decreased by the residual laparoscopic gas, however small the amount, increasing intra-abdominal pressure, and thus, gas-faeces output was delayed.

The ideal drain catheter should totally drain retained fluid, thus preventing the development of infection, should not damage the surrounding tissues, and should be able to be easily removed when necessary [17]. However, the use of a drain is a cause of concern among surgeons as to whether or not it will constitute an infection risk. Micro-organisms can enter from the external environment and infect other tissues,

especially the abdominal wall. Shen et al. [18] evaluated 164 cases where a prophylactic drain was used during laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy, and reported that there was no need for routine drain use in respect of postoperative infection and morbidity. In our study, some of the patients with intraabdominal abscess and wound infection; patients who stated that they were allergic to penicillin. These patients received only flagyl as an antibiotic in the postoperative period. In addition, it was later understood that these patients with intra-abdominal abscess and wound infection unfortunately did not use their medicines properly at home and did not make their dressings properly in the postoperative period. Some of the patients with hematoma were obese, and all of them received enoxaparin 0.4 2\*1 in the postoperative period with the recommendation of the cardiovascular doctor. The cause of bleeding has been attributed to enoxaparin. In addition, the epigastric superficialis arteries were damaged unnoticed during the 5 mm port trocar insertion during the operation. The reason why this was not noticed was that the laparoscopy gas created pressure, causing the intraoperative hematoma to be missed. Hematomas naturally turned into intra-abdominal abscesses. In addition, the surgical suture used for the drain fixation is non-absorbable and was deliberately removed so that the suture remains in the postoperative period. Because in the sutured incision, the wound lips will get closer, it is believed that it will close in a shorter time. However, this suture stay also caused infection. In the current study, a higher rate of wound site infection was seen in the group with a drain applied than in the group with no drain.

There were some limitations to this study. Due to the retrospective design, data were collected and analyzed from the available patient follow-up forms and patient files. The relatively low number of patients in each group could have caused the results not to be significant in the comparisons of some parameters. In this context, there is a clear need for further, prospective studies with greater numbers of patients.

In conclusion, the data of this study demonstrated that perioperative drain placement in patients undergoing L/S BTS

resulted in earlier expulsion of laparoscopic gas postoperatively and earlier gas-faeces output. The use of a drain can be considered to have had a positive effect on the early postoperative bowel movements evacuating laparoscopic gas. However, the presence of the drain also caused the patients to feel more abdominal pain.

**Conflict of interest:** No conflict of interest is declared by the authors.

## References

- Moss C, Isley MM. Sterilization: a review and update. *Obstet Gynecol Clin* 2015;42:713-724. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.07.003>
- Stuart GS, Ramesh SS. Interval female sterilization. *Obstet Gynecol* 2018;131:117-124. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002376>
- Jokinen E, Heino A, Karipohja T, Gissler M, Hurskainen R. Safety and effectiveness of female tubal sterilization by hysteroscopy, laparoscopy, or laparotomy: a register based study. *BJOG* 2017;124:1851-1857. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14719>
- Chao TE, Mandigo M, Opoku Anane J, Maine R. Systematic review of laparoscopic surgery in low- and middle-income countries: benefits, challenges, and strategies. *Surg Endosc* 2016;30:1-10. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4201-2>
- Sao CH, Chan Tiopianco M, Chung KC, et al. Pain after laparoscopic surgery: Focus on shoulder-tip pain after gynecological laparoscopic surgery. *J Chin Med Assoc* 2019;82:819-826. <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000190>
- Nursal TZ, Yildirim S, Tarim A, et al. Effect of drainage on postoperative nausea, vomiting and pain after laparoscopic cholecystectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388:95-100. <https://doi.org/10.1007/s00423-003-0374-6>
- Taş B, Donatsky AM, Gögenur I. Techniques to reduce shoulder pain after laparoscopic surgery for benign gynaecological disease: a systematic review. *Gynecol Surg* 2013;10:169-175. <https://doi.org/10.1007/s10397-013-0791-7>
- Vecchio R, Intagliata E, Marchese S, Battaglia S, Cacciola RR, Cacciola E. Surgical drain after open or laparoscopic splenectomy: is it needed or contraindicated? *G Chir* 2015;36:101-105.
- Kerimoglu OS, Yilmaz SA, Pekin A, et al. Effect of drainage on postoperative pain after laparoscopic ovarian cystectomy. *J Obstet Gynaecol* 2015;35:287-289. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.948824>
- Chan K, Welsh A, Abbott J. Residual pelvic fluid using two types of drains at laparoscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:1293-1297. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31817589cd>
- Abbott J, Hawe J, Srivastava P, Hunter D, Garry R. Intraperitoneal gas drain to reduce pain after laparoscopy: randomized masked trial. *Obstet Gynecol* 2001;98:97-100. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01383-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01383-7)
- Swift G, Healey M, Varol N, Maher P, Hill D. A prospective randomised double-blind placebo controlled trial to assess whether gas drains reduce shoulder pain following gynaecological laparoscopy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:267-270. <https://doi.org/10.1111/j.0004-8666.2002.00267.x>
- Asgari Z, Hosseini R, Rastad H. Does peritoneal suction drainage reduce pain after gynecologic laparoscopy? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2018;28:73-76. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000490>
- Raymond AP, Chan K, Deans R, Bradbury R, Vancaillie TG, Abbott JA. A comparative, single-blind, randomized trial of pain associated with suction or non-suction drains after gynecologic laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2010;17:16-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2009.04.010>
- Georgiou C, Demetriou N, Pallaris T, Theodosopoulos T, Katsouyanni K, Polymeneas G. Is the routine use of drainage after elective laparoscopic cholecystectomy justified? A randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2011;21:119-123. <https://doi.org/10.1089/lap.2010.0003>
- Craciunas L, Stirbu L, Craciunas L, Stirbu L, Tsampras N. The use of a peritoneal gas drain following gynecological laparoscopy: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:224-228. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.012>
- Gurer A, Dumlu EG, Dikili E, Kiyak G, Ozlem N. Is a drain required after laparoscopic cholecystectomy? *Eurasian J Med* 2013;45:181-184. <https://doi.org/10.5152/eajm.2013.37>
- Shen CC, Huang FJ, Hsu TY, Weng HH, Chang HW, Chang SY. A prospective, randomized study of closed-suction drainage after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* 2002;9:346-352. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60415-x](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60415-x)

**Ethics committee approval:** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study protocol was approved by the (no:21-KAEK-058 and date: 10/03/2021) Ethics Committee of Tokat Gaziosmanpasa University.

### **Contributions of the authors to the article**

B.Ş. and G.C.Ş. constructed the main idea and hypothesis of the study. B.Ş. and G.C.Ş. they developed the theory and organized the material method section. B.Ş. and G.C.Ş. made the evaluation of the data in the results section. Discussion section of the article written by B.Ş. has reviewed and made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

## Koroner yavaş akım fenomeni olan hastalarda plazma aterojenik indeksinin incelenmesi

### Evaluation of plasma atherogenic index in patients with coronary slow flow phenomenon

Mehmet Koray Adalı, İpek Büber, Anıl Türköz, Ayşen Til

Gönderilme tarihi:22.03.2022

Kabul tarihi:25.03.2022

#### Öz

**Amaç:** Koroner yavaş akım fenomeni (KYAF), patofizyolojisi halen net olmasa da koroner arter hastalığı (KAH) öncüsü ve diffüz ateroskleroz ile ilişkili olarak kabul edilmektedir. Plazma aterojenik indeksi (PAİ) yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Bu çalışmada KYAF ile PAİ arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Retrospektif olarak Ocak 2019 ile Kasım 2021 tarihleri arasında koroner anjiyografi (KAG) uygulanan ve KYAF saptanan hastalar ile normal koroner arterleri (NKA) olan toplam 214 hastanın hastane kayıtları ve KAG görüntüleri incelenmiştir.

**Bulgular:** Hastalar KYAF (n=107) ve NKA (n=107) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Yaş ortalaması 59,3 olup %50,9'u erkekti. İki grup arasında cinsiyet dağılımı, yaş, HT sıklığı ve sigara öyküsü dışında diğer demografik özellikler benzerdi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), serum kreatinin düzeyi, LDL-K, HDL-K, non HDL-K ve trigliserid düzeyleri dışında laboratuvar bulguları arasında fark yoktu. PAİ değeri, KYAF olan hastalarda yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Backward lojistik regresyon analizinde yaş, sigara kullanımı, GFH ve PAİ, KYAF için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır. ROC eğrisi analizinde KYAF'yi öngörmede PAİ cut-off değeri 0,068 olarak saptanmıştır [sensitivite %72, spesifite %42, eğri altında kalan alan (AUC)=0,630;  $p=0,045$ ].

**Sonuç:** Aterojenik dislipideminin değerlendirilmesinde hızlı, ucuz, günlük klinik pratikte uygulanabilir bir indeks olan PAİ, KYAF olan hastalarda geleneksel risk faktörleri olan yaş, sigara kullanımı, LDL-K düzeyi ve GFH ile birlikte bağımsız prediktör olarak bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Koroner yavaş akım fenomeni, plazma aterojenik indeksi, koroner arter hastalığı.

Adalı MK, Büber İ, Türköz A, Til A. Koroner yavaş akım fenomeni olan hastalarda plazma aterojenik indeksinin incelenmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:491-498.

#### Abstract

**Purpose:** Coronary slow flow phenomenon (CSFP) is considered a precursor of coronary artery disease (CAD) and associated with diffuse atherosclerosis, although its pathophysiology is still unclear. The atherogenic index of plasma (AIP) is associated with high cardiovascular risk. In this study, it is aimed to investigate the relationship between AIP and CSFP.

**Material and method:** Hospital records and coronary angiography (CAG) images of 214 patients with normal coronary arteries (NCA) and CSFP patients who underwent CAG between January 2019 and November 2021 have been retrospectively reviewed.

**Results:** The patients were divided into two groups, CSFP (n=107) and NCA (n=107). The mean age was 59.3 years and 50.9% were male. Other demographic characteristics were similar between the two groups, except for gender distribution, age, frequency of HT, and smoking history. There was no difference in laboratory findings except glomerular filtration rate (GFR), serum creatinine level, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, and triglyceride levels. The AIP value was found high and statistically significant in patients with CSFP ( $p<0.001$ ). In the backward logistic regression analysis, age, smoking, GFR, and AIP were determined as independent predictors for CSFP. In ROC curve analysis, the cut-off value of AIP was found 0.068 in predicting CSFP [sensitivity 72%, specificity 42%, area under the curve (AUC)=0.630;  $p=0.045$ ].

**Conclusion:** AIP, a rapid, inexpensive, and applicable index in daily clinical practice for the evaluation of atherogenic dyslipidemia, was found an independent predictor together with the traditional risk factors of age, smoking, LDL-C level, and GFR in patients with CSFP.

**Key words:** Coronary slow flow, atherogenic index of plasma, coronary artery disease.

Adalı MK, Büber İ, Turkoz A, Til A. Evaluation of plasma atherogenic index in patients with coronary slow flow phenomenon. Pam Med J 2022;15:491-498.

Mehmet Koray Adalı, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: korayadali@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-0054-6252>) (Sorumlu Yazar)

İpek Büber, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr.ipekbuber@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-2457-313X>)

Anıl Türköz, Arş. Gör. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: anil\_turkoz@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0697-4837>)

Ayşen Til, Uzm. Dr. Burdur İl Halk Sağlığı Müdürlüğü, Burdur, Türkiye, e-posta: draysentil@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1847>)

## Giriş

Koroner yavaş akım fenomeni (KYAF), koroner anjiyografilerin (KAG) %1-7 kadarında görülen, koroner ektazi, obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH), koroner spazm, ventriküler disfonksiyon, bağ dokusu hastalığı, kalp kapak hastalığı gibi başka patolojilerin yokluğunda, bir veya daha fazla koroner arterin distal kesiminin kontrast madde ile geç opasifikasyonu ile karakterizedir [1, 2]. Patofizyolojisi halen belirsizdir. Mikrovasküler rezistans, trombosit disfonksiyonu, oksidatif stres, sistemik/lokal inflamasyon veya bunların kombinasyonu altında yattığı düşünülen patofizyolojik mekanizmalardan birkaçıdır [3, 4].

İntravasküler USG (IVUS) çalışmaları KYAF'nin hem mikrovasküler sistemi hem de epikardiyal koroner arterleri etkileyebilen diffüz aterosklerozun bir formu olabileceğini düşündürmektedir [5, 6]. Koroner endotelial disfonksiyon akımı sınırlayıcı aterosklerotik lezyonlardan çok daha önce ortaya çıkan öncül bir bulgu olarak değerlendirilebilir [7]. KYAF subklinik seyreden ve obstrüktif lezyona yol açmamış ancak mikrovasküler disfonksiyona neden olan ateroskleroz öncülü klinik bir durumdur.

Büyük partiküllü, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) azalmış KAH ile ilişkili iken, küçük HDL-K partikülleri ile küçük-yoğun düşük yoğunluklu lipoprotein (sdLDL, small dense LDL) plazma LDL kolesterolden (LDL-K) daha aterojeniktir ve ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların prediktörüdür [8, 9]. 2002 National Cholesterol Education Program (NCEP), sdLDL'yi KAH risk faktörü olarak kabul etmiş ve ölçülmesini önermiştir [10]. Ancak klinik pratikte ölçüm kompleksitesi ve maliyeti nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Plazma aterojenik indeks (PAİ), plazma trigliseridinin (TG) HDL-K'e molar oranının 10 tabanında logaritması [ $PAİ = \log_{10} (TG/HDL-K)$ ] alınarak elde edilen ve indirekt olarak sdLDL seviyelerini gösteren bir parametredir. Plazma aterosklerozunu ve KAH'ı öngörmekte kullanılmaktadır [9, 11]. Bu çalışmada PAİ ile KYAF arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesine göre yürütülmüştür.

## Hasta seçimi

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kayıtlarından retrospektif ve ardışık olarak Ocak 2019 ile Kasım 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği veya Acil Servisine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, eforlu egzersiz testi (treadmill) veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi saptanan kronik koroner sendromlu hastalar ile kararsız anjina pectoris tanısı olan ve KAG yapılan hastalar alındı. Hastaların fizik muayeneleri, düzenli kullandıkları ilaçları, elektrokardiyografileri (EKG) ve ekokardiyografileri (EKO) incelendi. KAH ( $\geq 40$  üzerinde lezyon, önceden koroner stent veya baypas öyküsü olan), geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, koroner arter ektazisi olan, orta-ciddi kalp kapak patolojisi bulunan, kalp yetersizliği (EF  $\leq 50$ ), konjenital kalp hastalığı, periferik arter hastalığı olan, ileri evre karaciğer ve böbrek yetersizliği olan hastalar, onkolojik hastalık öyküsü bulunan hastalar, pulmoner emboli, aktif infeksiyon, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalık öyküsü bulunan hastalar, KOAH'ı olan hastalar ve lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalar çalışmadan dışlandı. Hipertansiyon (HT) varlığı,  $>140$  mmHg sistolik ve/veya diyastolik basınç  $>90$  mmHg basınç veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Diyabetes mellitus (DM) varlığı açlık kan şekeri  $>126$  mg/dL veya anti-diyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Güncel hiperlipidemi kılavuzlarına göre [12] hedef LDL-K ve TG değerinin üzerinde olan hastalar hiperlipidemi (HL) olarak kaydedildi. KAG görüntülerine göre hastalar normal koroner arterleri (NKA) olan ve KYAF olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

## Koroner anjiyografi ve TIMI kare sayımı

Tüm KAG prosedürleri femoral veya radyal arter yolu ile standart Judkins metodu kullanılarak yapıldı. Sağ, sol oblik, kaudal ve kraniyal açılarla görüntüler saniyede 15 kare (frame per second,



fps) olacak şekilde elde edildi. Her pozlamada yaklaşık 6-10 ml opak madde enjeksiyonu sabit hızda uygulandı. KAG görüntüleri hastane kayıt sisteminden, hasta klinik bilgilerine kör iki kardiyolog tarafından değerlendirdi. Gibson ve ark. [13] tarafından tanımlanan Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) kare sayısı (TKS) ile koroner kan akımı her bir koroner arter için hesaplandı. İlk kare koroner arter ostiumunun kontrast maddeyle tam dolduğu, son kare ise kontrast maddenin koronerin distal dalına ulaştığı kare olarak belirlendi. Left anterior descending (sol ön inen koroner arter) (LAD) için arterin distal bifurkasyonu, sirkumfleks (Cx) için en uzun segmentinin distal çatalı ve right coronary artery (sağ koroner arter) (RCA) için posterolateral dalının ilk yan dalı distal dal olarak belirlendi. LAD diğer koroner arterlerden daha uzun ve içerisinde opak seyri daha fazla olduğu için LAD'nin TKS'si 1,7'ye bölünerek düzeltilmiş kare sayısı hesaplandı. Ortalama TKS, LAD, Cx ve RCA TKS'lerinin ortalaması olarak hesaplandı. LAD için 36,2±2,6 kare, Cx için 22,2±4,1 kare ve RCA için 20,4±3 kare üzeri KYAF olarak değerlendirildi [13].

#### Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve PAİ hesaplanması

Hastane kayıtlarından 12 saatlik açlık sonrası alınan laboratuvar tetkikleri incelendi. Plazma total kolesterol (TK), LDL-K, HDL-K ve TG değerleri, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri ve hemogram değerleri kaydedildi. Non HDL-K, TK'den HDL-K'nin çıkarılması ile elde edildi. Kolesterol ve TG değerleri mg/dl'den mmol/L'ye çevrildi (TK, LDL-K, HDL-K ve non HDL-K için mg/dl değeri 0,0259 katsayısı ile, TG için 0,0113 katsayısı ile çarpıldı) [14]. Elde edilen değerler  $[PAİ = \log_{10} (TG/HDL-K)]$  formülünde yerine konarak PAİ değeri hesaplandı.

#### İstatistiksel analiz

Hastaların sürekli değişken verileri ağırlıklı ortalama ± standart sapma olarak, kategorik değişken verileri ise n, (%) olarak

özetlendi. Verilerin normal dağılım sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılarak kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi kullanıldı. Normal dağılıma uymadığı tespit edildiğinde Mann-Whitney-U testi tercih edildi. Kategorik değişkenler ise  $\chi^2$  testi ile karşılaştırıldı, gerekli durumlarda Yates düzeltmesi ya da Fisher'in exact testi kullanıldı. İkili karşılaştırmada  $p < 0,100$  altında olan ve KAH risk ± değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması %95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. PAİ değerinin en iyi cut-off değerinin belirlenebilmesi için ROC analizi yapıldı.

#### Bulgular

Toplamda 107 NKA ve 107 KYAF olan 214 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 59,3±11,7 olup %50,9'u erkekti. İki grup arasında cinsiyet dağılımı, yaş, HT sıklığı ve sigara öyküsü dışında diğer demografik özellikler benzerdi. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), serum kreatinin düzeyi, LDL-K, HDL-K, non HDL-K ve trigliserid düzeyleri dışında laboratuvar bulguları arasında fark yoktu. PAİ değeri KYAF olan hastalarda yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

KYAF olan hastalarda LAD, düzeltilmiş LAD, Cx, RCA ve ortalama TKS'leri, NKA olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,001$ ). Tablo 2'de iki grup arasındaki koroner arterlere göre TKS dağılımı görölmektedir.

KYAF prediktörlerinin belirlenebilmesi yapılan backward lojistik regresyon analizinde yaş, sigara kullanımı, GFH ve PAİ bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (Tablo 3). ROC eğrisi analizinde KYAF'yi öngörmeye en iyi PAİ cut-off değeri 0,068 olarak saptanmıştır [sensitivite %72, spesifite %42, eğri altında kalan alan (AUC)=0,630;  $p=0,045$ ] (şekil 1).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	<b>KYAF</b> (n=107)	<b>NKA</b> (n=107)	<b>p değeri*</b>
Cinsiyet, erkek, n (%)	65 (60,7)	44 (41,1)	<b>0,004</b>
Yaş, yıl	61,2±11,3	57,4±11,8	<b>0,015</b>
Sistolik TA, mmHg	132±20,3	131±18	0,743
Diastolik TA, mmHg	78,5±13,1	78,1±11,2	0,805
HT, n (%)	59 (55,1)	43 (40,2)	<b>0,029</b>
DM, n (%)	30 (28)	28 (26,2)	0,758
HL, n (%)	17 (15,9)	13 (12,1)	0,555
Sigara kullanımı, n (%)	62 (57,9)	22 (20,6)	<b>&lt;0,001</b>
İlaçlar, n (%)			
ACEİ/ARB	45 (42,1)	40 (37,4)	0,485
Beta blokör	41 (38,3)	31 (29)	0,148
KKB	25 (23,4)	15 (14)	0,115
OAD	22 (20,6)	24 (22,4)	0,868
Hemoglobin, g/L	13,9±1,8	13,6±1,6	0,247
WBC, 10 <sup>3</sup> /µL	8,7±2,7	8,1±2,2	0,086
Platelet, 10 <sup>3</sup> /µL	245,7±63,2	239,1±75,5	0,495
Açlık glukoz, mg/dl	129,3±62	121±49	0,263
Kreatinin, mg/dl	0,91±0,2	0,83±0,2	<b>0,003</b>
GFH, ml/dk	81,7±15,5	88±19	<b>0,014</b>
Sodyum, mmol/L	140±2,8	140,1±2,7	0,713
Potasyum, mmol/L	4,4±0,5	4,4±0,4	0,925
Magnezyum, mg/dl	2±0,2	1,9±0,2	0,968
AST, IU/L	21,8±11,3	22,4±13,7	0,728
ALT, IU/L	19,6±11,5	21±16	0,484
Ürik asit, mg/dl	5,4±1,8	5,1±1,4	0,163
Total kolesterol, mmol/L	4,8±0,8	4,6±0,9	0,063
LDL-K, mmol/L	3±0,7	2,7±0,8	<b>0,003</b>
HDL-K, mmol/L	1±0,2	1,2±0,3	<b>&lt;0,001</b>
Non HDL-K, mmol/L	3,8±0,8	3,4±0,9	<b>0,001</b>
Trigliserid, mmol/L	2±1	1,7±0,7	<b>0,011</b>
PAİ	0,24±0,24	0,11±0,23	<b>&lt;0,001</b>

\* p değeri <0,05 olanlar bold olarak gösterilmiştir

ACEİ: Anjiyotensin converting enzim inhibitörü, ALT: Alanin aminotransferaz

ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, AST: Aspartat transaminaz

DM: Diyabetes mellitus, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon, KKB: Kalsiyum kanal blokörü

KYAF: Koroner yavaş akım fenomeni, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

NKA: Normal koroner arterler, OAD: Oral antidiyabetik, PAİ: Plazma aterosjenik indeksi

WBC: White blood cell count

**Tablo 2.** Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) kare sayısı değerleri

TIMI kare sayısı	KYAF (n=107)	NKA (n=107)	p değeri
LAD	57,4±9,5	30,8±2,8	<0,001
LAD (düzeltilmiş)	33,8±5,6	18,1±1,7	<0,001
Cx	32,3±8	15,6±1,9	<0,001
RCA	32,2±9,1	15,9±2,1	<0,001
Ortalama	40,7±6,8	20,8±2	<0,001

Cx: Sirküfleks koroner arter, KYAF: Koroner yavaş akım fenomeni  
LAD: Sol ön inen koroner arter, NKA: Normal koroner arterler, RCA: Sağ koroner arter

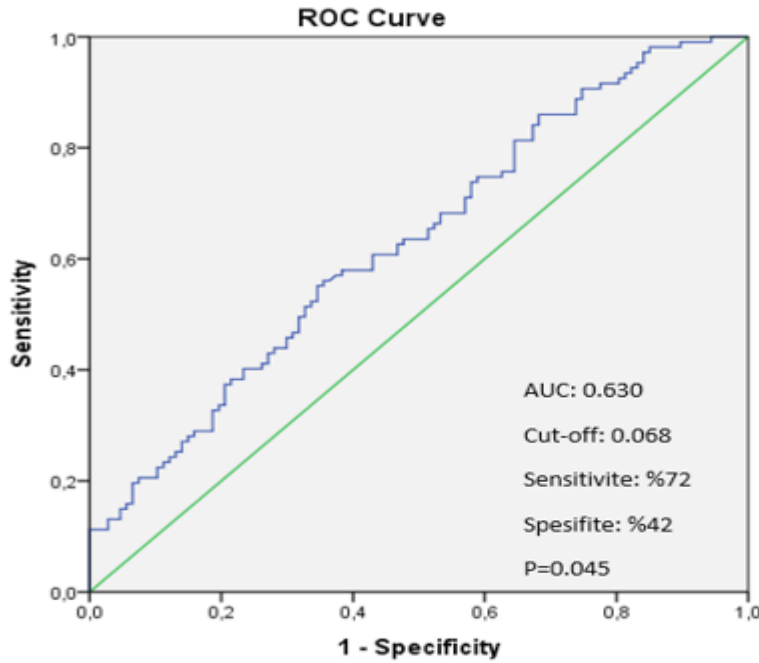
**Tablo 3.** Koroner yavaş akım prediktörlerinin lojistik regresyon analizi

Değişkenler*	OR, %95 GA	p değeri
Yaş	1,082 (1,037-1,130)	<0,001
Sigara kullanımı	18,009 (7,314-44,617)	<0,001
LDL-K	1,765 (1,095-2,844)	0,020
GFH	0,976 (0,952-1,000)	0,053
PAİ	15,505 (3,087-77,864)	0,001

\*Model yaş, cinsiyet, sigara, HT, DM, HL, GFH, LDL-K, non HDL-K ve PAİ değerleri ile oluşturulmuştur.

\*\* Nagelkerke R square: 0,454

DM: Diyabetes mellitus, GA: Güven aralığı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı,  
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon,  
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, OR: Odd Ratio, PAİ: Plazma aterojenik indeksi

**Şekil 1.** KYAF'yi ön gördüren en iyi PAİ cut-off değerini belirlemede ROC analizi

AUC: Eğri altında kalan alan (area under the curve)  
KYAF: Koroner yavaş akım fenomeni, PAİ: Plazma aterojenik indeksi

## Tartışma

Çalışmamızda, göğüs ağrısı nedeniyle KAG yapılan hastalarda yaş, sigara kullanımı, LDL-K düzeyi, GFH ve PAİ, KYAF için bağımsız prediktör olarak bulunmuştur. Ayrıca erkek cinsiyet oranı, HT sıklığı ve non HDL-K düzeyleri, KYAF olan hastalarda NKA olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

KYAF, KAG sonrasında olası sekonder nedenler (diseksiyon, osteal darlık, postdilatasiyon, trombüs, spazm, kalp kapak hastalıkları, kronik kalp yetersizliği, bağ dokusu hastalıkları ve hematolojik patolojiler) dışlandıktan sonra NKA olarak değerlendirilen hastaların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Sık tekrarlanan anjina atakları olmakla birlikte en sık prezantasyonu kararsız anjina şeklindedir. Akut prezantasyonları hayatı tehdit edici ventriküler aritmi, iletim anormallikleri ve kardiyojenik şok gibi tablolara yol açabilse de genellikle benign seyirlidir [15]. Patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılamamakla birlikte, fraksiyonel akım rezervi ve IVUS ile yapılan invaziv çalışmalarda KYAF olan hastaların mikrovasküler sistem ve epikardiyal koroner arterlerinde diffüz aterosklerozun olduğu, ayrıca epikardiyal koroner arterlerinde obstrüksiyona yol açmayan diffüz intimal kalınlaşmalar ve kalsifikasyonların varlığı saptanmıştır [5, 6]. KYAF'nin KAH ile benzer patofizyolojik mekanizmalara sahip olması, hasta profillerinin ve risk faktörlerinin de benzerlik göstermesi ile örtüşmektedir. Hastalar genellikle genç, erkek, sigara içicisi, DM'si bulunan, obez ve metabolik sendromu düşündüren risk faktörlerine sahiptir [16-18]. Çalışmamızda KYAF, sigara kullanımı yüksek olanlarda ve erkek cinsiyette daha sık görülmüştür. Ancak literatürün aksine çalışmamızda, KYAF olan hastalar daha yaşlıdır ve her iki grubun DM oranları benzerdir.

LDL-K primer tedavi hedeflerine ulaşılmasına rağmen özellikle DM'si bulunan hastalarda daha önemli hale gelen rezidual aterosklerotik kalp hastalığı; hipertrigliseridemi, artmış sdLDL partikülleri, azalmış HDL-K ve küçük HDL partikülleri gibi remnant lipoproteinlerin artışı ile karakterize "aterojenik dislipidemi" sonucu gelişmektedir [19].  $\log_{10}$  (TG/HDL-K) formülü ile elde edilen PAİ değeri, plazma sdLDL partiküllerini indirekt olarak gösteren ve HDL-K fraksiyonel esterleşme oranı ( $FER_{HDL}$ ) ile pozitif korelasyonu olan bir parametredir. Böylece

lesitin kolestrerol açıl-transferaz aktivitesi değerlendirilmiş olur [9, 20]. PAİ değerinin -0,3-0,1 arası düşük, 0,1-0,24 arası orta ve 0,24 üzeri saptanması yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur [21]. PAİ, birçok çalışmada KAH'ın bağımsız prediktörü olarak saptanmıştır [22, 23].

6928 hastanın check-up taramaları sırasında yapılan koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi incelemelerinde bakılan ileri KAH değerlendirmesinde (ağır kalsifikasyon ve obstrüktif stenoz), geleneksel KAH risk faktörleri düzeltildikten sonra PAİ ileri subklinik KAH ile ilişkili bulunmuştur [24]. Nam ve ark. [25] kardiyovasküler hastalık gelişmeyen bireylerde koroner arter kalsifikasyonu ile PAİ arasındaki korelasyonu, Wang ve ark. [26] ise PAİ'nin yüksek Syntax skorunun bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. 35 yaş ve altında akut koroner sendrom (AKS) geçiren hastaların değerlendirildiği gözlemsel bir çalışmada PAİ, cinsiyete bağlı olarak, AKS varlığı ve şiddeti ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur [27]. 5538 non-diyabetik, perkütan koroner girişim (PKG) yapılmış KAH hastalarının prospektif değerlendirildiği yeni yayımlanan bir çalışmada ise PAİ'nin PKG sonrası 2 yıllık prognostik bir indeks olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [28].

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli, retrospektif tasarımı ve sınırlı hasta örnekleme olması tüm kohortu yansıtmıyor olabilir. Retrospektif tasarımı nedeniyle lipid parametrelerini etkileyebilecek olan vücut kitle indeksi, diyet alışkanlıkları, günlük kalori miktarı, spor aktiviteleri vb. parametrelere ulaşamamıştır. Ayrıca IVUS ve FFR gibi invaziv koroner değerlendirmeler de yapılamamıştır.

Sonuç olarak, aterojenik dislipidemini değerlendirilmesinde hızlı, ucuz, günlük klinik pratikte uygulanabilen bir indeks olan PAİ, KYAF olan hastalarda geleneksel risk faktörleri olan yaş, sigara kullanımı, LDL-K düzeyi ve GFH ile birlikte bağımsız prediktör olarak bulunmuştur. KYAF'nin patogenezi inceleyen geniş ölçekli, prospektif, çok merkezli ve multipl faktörlerin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Wang X, Nie SP. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther* 2011;1:37-43. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2011.10.01>
2. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84:66-71. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(72\)90307-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(72)90307-9)
3. Wang X, Geng LL, Nie SP. Coronary slow flow phenomenon: a local or systemic disease? *Med Hypotheses*. 2010;75:334-337. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.03.016>
4. Canpolat U, Cetin EH, Cetin S, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:476-482. <https://doi.org/10.1177/1076029615594002>
5. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003;44:907-919. <https://doi.org/10.1536/jhj.44.907>
6. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004;59:127-133. <https://doi.org/10.2143/AC.59.2.2005166>
7. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:1054-1060. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636>
8. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:1273042. <https://doi.org/10.1155/2017/1273042>
9. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER<sub>HDL</sub>). *Clin Biochem* 2001;34:583-588. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(01\)00263-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(01)00263-6)
10. Bolego C, Poli A, Cignarella A, Catapano AL, Paoletti R. Novel statins: pharmacological and clinical results. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:251-257. <https://doi.org/10.1023/a:1020656607497>
11. Niroumand S, Khajedaluae M, Khadem Rezaiyan M, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): a marker of cardiovascular disease. *Med J Islam Repub Iran* 2015;29:240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26793631>
12. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
13. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-888. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.879>
14. Conversion factors of Conventional units to SI units. *Kidney International Supplements*. 2013;3:ix. [https://doi.org/10.1016/S2157-1716\(16\)30001-6](https://doi.org/10.1016/S2157-1716(16)30001-6)
15. Chalikias G, Tziakas D. Slow coronary flow: pathophysiology, clinical implications, and therapeutic management. *Angiology* 2021;72:808-818. <https://doi.org/10.1177/000331972111004390>
16. Dai YX, Li CG, Huang ZY, et al. Clinical and angiographic characteristics of patients with slow coronary flow. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011;39:642-646. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22088246>
17. Fineschi M, Gori T. Coronary slow-flow phenomenon or syndrome Y: a microvascular angina awaiting recognition. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:239-240. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.082>
18. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* 2008;63:579-584. <https://doi.org/10.2143/AC.63.5.2033224>
19. Stahel P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The atherogenic dyslipidemia complex and novel approaches to cardiovascular disease prevention in diabetes. *Can J Cardiol* 2018;34:595-604. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.007>
20. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenc G. "Atherogenic index of plasma" (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010;4:89-98. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2010.02.005>
21. Dobiasova M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitr Lek* 2006;52:64-71.
22. Cai G, Shi G, Xue S, Lu W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8058. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008058>
23. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, Ma YT, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids Health Dis* 2018;17:197. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0828-z>
24. Won KB, Jang MH, Park EJ, et al. Atherogenic index of plasma and the risk of advanced subclinical coronary artery disease beyond traditional risk factors: An observational cohort study. *Clin Cardiol* 2020;43:1398-1404. <https://doi.org/10.1002/clc.23450>
25. Nam JS, Kim MK, Nam JY, et al. Association between atherogenic index of plasma and coronary artery calcification progression in Korean adults. *Lipids Health Dis* 2020;19:157. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01317-4>

26. Wang L, Chen F, Xiaoqi C, Yujun C, Zijie L. Atherogenic index of plasma is an independent risk factor for coronary artery disease and a higher SYNTAX score. *Angiology* 2021;72:181-186. <https://doi.org/10.1177/0003319720949804>
27. Cai G, Liu W, Lv S, et al. Gender-specific associations between atherogenic index of plasma and the presence and severity of acute coronary syndrome in very young adults: a hospital-based observational study. *Lipids Health Dis* 2019;18:99. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1043-2>
28. Zheng Y, Li C, Yang J, et al. Atherogenic index of plasma for non-diabetic, coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention: a prospective study of the long-term outcomes in China. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:29. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01459-y>

**Etik kurul onayı:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.12.2021 tarih ve 23 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

M.K.A.: çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış, güncel literatür taraması yaparak ve makalenin tartışma bölümünü yazmıştır.

İ.B.: teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir.

A.T.: hasta verilerinin toplanması ve sonuçların dokümantasyonunu sağlamıştır.

A.T.: Metodolojiye uygun istatistiksel yöntem seçimi ve istatistiksel analizi yapmış, sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini sağlamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

## Does the plasma vitamin D level affect the severity of infection in COVID-19 patients of different age groups?

### Plazma D vitamini düzeyi farklı yaş gruplarındaki COVID-19 hastalarında enfeksiyonun şiddetini etkiler mi?

Dilek Güvenç, Aynur Atilla, Bahattin Avcı, Vedide Rezan Uslu, Sedat Gökmen, Fatih Temoçin, Tuba Kuruoğlu

Gönderilme tarihi:01.03.2022

Kabul tarihi:06.04.2022

#### Abstract

**Purpose:** SARS-CoV-2 has caused an on-going global pandemic of COVID-19 disease. Vitamin-D has an immunomodulatory effect on the disease by suppressing the adaptive immune system which can lead to a cytokine storm, and boosting the innate immune system. This study evaluated the relationship between both the clinical characteristics of COVID-19 patients and the severity of their infections, and their serum Vitamin D levels.

**Material and methods:** Forty COVID-19 patients from the period April to July, 2020, and 46 healthy subjects from a similar period in 2019, were included. Serum Vitamin-D level, clinical findings, comorbidities, chest computed tomography findings, hematological and serum biochemistry analyzes of the patients were evaluated.

**Results:** COVID-19 patients had a significantly lower mean serum 25(OH) Vitamin-D level ( $12.86\pm 6.27$  ng/mL) than healthy subjects ( $25.4\pm 12.7$  ng/mL) ( $p<0.001$ ). The prevalence of Vitamin D deficiency in COVID-19 patients was high, not only in the elderly, but also in middle age and young patients. Ground-glass opacification and paving stone sign were the most frequent patterns observed in chest-computed tomography (CT) images. There was a significant negative relationship between Vitamin-D deficiency and C-reactive protein (CRP) level ( $p=0.0243$ ). In addition, a high CRP level was associated with abnormal CT findings ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** The authors conclude that determining the Vitamin-D level in COVID-19 patients and administering it at the appropriate dosage can reduce the severity and progression of COVID-19 disease by contributing to the regulation of the cytokine storm and pulmonary inflammatory response.

**Key words:** Computed tomography, COVID-19, vit D, Laboratory findings.

Guvenc D, Atilla A, Avcı B, Uslu VR, Gokmen S, Temocin F, Kuruoglu T. Does the plasma vitamin d level affect the severity of infection in COVID-19 patients of different age groups? Pam Med J 2022;15:499-512.

#### Öz

**Amaç:** SARS-CoV-2, devam eden küresel COVID-19 pandemisine sebep olmuştur. D vitamini, sitokin fırtınasına yol açabilen adaptif immün yanıtı baskılayarak ve doğuştan gelen immün yanıtı güçlendirerek immünmodulator etki oluşturur. Bu çalışmada, COVID-19 hastalarının klinik özellikleri, enfeksiyonlarının şiddeti ve serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Gereç ve yöntem:** Nisan-Temmuz 2020 döneminde 40 COVID-19 hastası ve 2019'daki aynı döneme ait 46 sağlıklı denek çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum D vitamini düzeyi, klinik bulgular, komorbiditeler, akciğere ait bilgisayarlı tomografi bulguları, hematolojik ve serum biyokimya analizleri değerlendirildi.

**Bulgular:** COVID-19 hastalarının ortalama serum 25(OH) D vitamini düzeyi ( $12,86\pm 6,27$  ng/mL) sağlıklı deneklere ( $25,4\pm 12,7$  ng/mL) göre anlamlı derecede düşük belirlenmiştir ( $p<0,001$ ). COVID-19 hastalarında D vitamini eksikliği prevalansı sadece yaşlılarda değil orta yaş ve genç hastalarda da yüksek bulunmuştur. Göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde en sık gözlenen paternler buzlu cam opaklaşması ve kaldırım taşı görüntüsü olmuştur. Vitamin D eksikliği ile C-reaktif protein (CRP) düzeyi arasında negatif ilişki belirlenmiştir ( $p=0,0243$ ). Ayrıca yüksek CRP düzeyinin anormal BT bulguları ile ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p=0,001$ ).

**Sonuç:** COVID-19 hastalarında D vitamini seviyesinin belirlenmesi ve uygun dozda uygulanmasının sitokin fırtınasının ve pulmoner inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine katkıda bulunarak COVID-19 hastalığının şiddetini ve ilerlemesini azaltabileceği sonucuna varılmıştır.

Dilek Güvenç, Assoc. Prof. Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey, e-mail: dguvenc@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-0036-0914) (Corresponding Author)

Aynur Atilla, Assoc. Prof. Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey, e-mail: aynura@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-8027-1991)

Bahattin Avcı, Prof. Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey, e-mail: b.avci@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-6471-6495)

Vedide Rezan Uslu, Prof. Department of Statistics, Faculty of Art and Sciences, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey, e-mail: rezzanu@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-2468-4956)

Sedat Gökmen, MSc, Department of Laborant and Veterinary Health, Suluoova Vocational School, Amasya University, Amasya, Turkey, e-mail: sedat.gokmen@amasya.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-4793-3030)

Fatih Temoçin, Assoc. Prof. Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey, e-mail: fatih.temocin@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-4819-8242)

Tuba Kuruoğlu, Ass. Prof. Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ondokuz Mayıs, Samsun, Turkey, e-mail: tuba.kuruoglu@omu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0003-3805-367X)

**Anahtar kelimeler:** Bilgisayarlı tomografi, COVID-19, vit D, laboratuvar bulguları.

Guvenç D, Atilla A, Avcı B, Uslu VR, Gökmen S, Temoçin F, Kuruoğlu T. Plazma D vitamini düzeyi farklı yaş gruplarındaki COVID-19 hastalarında enfeksiyonun şiddetini etkiler mi? Pam Tıp Derg 2022;15:499-512.

## Introduction

The variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2, COVID-19), particularly Delta and Omicron, have emerged and the epidemic still continues with different symptoms [1]. Complications that cause patients to be hospitalised are primary acute respiratory distress syndrome (ARDS), severe pneumonia, acute respiratory injury and acute renal failure [2].

A weak innate immune system response can lead to a higher load of COVID-19 virus. Consequently, the adaptive immune system is over-activated resulting in a 'cytokine storm' [3, 4].

Vitamin D (VD) deficiency is a significant problem for global public health, with a reported VD deficiency prevalence of 63% in Turkey, and 50% in the city of Samsun [5, 6]. There is a relationship between low VD levels and increased susceptibility to respiratory infections [7]. *In vitro* and clinical trials have shown that VD is effective against many respiratory viruses [8, 9]. The antiviral activity of VD occurs via interference with viral replication, by down-regulating the receptors for the virus in host cells, and showing immunomodulatory and anti-inflammatory effects [10]. VD has an immunomodulatory effect by suppressing the adaptive immune system, which can lead to cytokine storm, and enhancing the innate immune system [11, 12]. In addition, VD is involved in increasing the production of antimicrobial peptides such as cathelicidin and defensin  $\beta$ 2, which act as barriers to inhibit pathogen invasion in the respiratory epithelium [4].

The SARS-CoV-2 enters the cell through the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is regulates the renin-angiotensin system (RAS) [13, 14]. The protective effect of VD on the lungs by modulation of RAS, regulation of ACE2 expression, decreasing pulmonary vascular permeability and preventing alveolar capillary damage was previously reported [15, 16]. Previous retrospective studies that measured VD levels of patients a long time

before contracting COVID-19 may not reflect their current VD levels, so "real time" data is required [17].

Based on that, we aimed to investigate whether there is a relationship between clinical characteristics, severity of infection and the VD level of patients diagnosed with COVID-19, regardless of age, in a city north of Turkey.

## Materials and methods

### Study population

This single-center prospective study was done in Ondokuz Mayıs University (OMU), Faculty of Medicine, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department in Samsun, Turkey between April 11 and July 3, 2020. Forty patients were divided equally amongst gender numbers and normal or abnormal CT findings. No patient was in intensive care. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by real-time reverse transcriptase–polymerase chain reaction (RT-PCR) of nasopharyngeal or nasal swabs. The serum 25-hydroxy VD levels of 46 healthy COVID-19 free individuals (22 male, 24 female, mean age 43.63), whose data were obtained from an electronic health record database at the same faculty in a similar period in 2019, were used as the control group.

Ethics committee approval was granted by the Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Measurement of levels of 25(OH) VD.

Blood samples were centrifuged at 3000 x g for 10 minutes and the sera were stored at -80°C. The concentrations of VD in all serum samples were analyzed with liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), a Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max Triple Quadrupole Mass Spectrometer (USA) device and 25-OH-Vitamin D2/D3 assay kits (Recipe® Chemicals ClinMass® LC-MS/MS, Ref. No. MS7000, Munich, Germany). The limit of detection and the lower limit of quantification of the test are 0.7 ng/mL and 2.3 ng/mL,



respectively. Intra- and inter-assay precisions of the test are 4.7/3.3% and 6.6/4.2%, respectively.

### Hematological and serum biochemistry analysis

A Sysmex Automated Hematology Analyzer XN-1000 (Japan) was used for hematological analysis. Serum D-dimer levels were determined with an Afias-6 Boditech analyzer (Korea) and other serum parameters were determined with a Roche Hitachi Cobas 8000 (Japan) device in combination with Roche Diagnostics GmbH kits. All assays were conducted according to the manufacturer's instructions.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed by using SPSS Version 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) for Windows. Differences between groups were tested with the two sample-t test (independent test) and Chi-square test was

used to determine the relationship between categorical variables. Before applying the statistical tests, we checked whether the assumptions required by the particular test were satisfied by the data. Data were transformed by using the Box-Cox transformation methodology to ensure a normal distribution. To compare the data for non-parametric variables, we used the Mann-Whitney-U test that corresponds to the two sample t test. All data were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation (SD). The statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

### Participants' characteristics

Patients were divided into three groups based on their serum VD status; VD level  $< 20$  ng/mL (deficient), 21-29 ng/mL (insufficient), and 30-60 ng/mL (sufficient). The demographics and baseline characteristics of the patients with respect to VD groups are shown in Table 1.

**Table 1.** Demographics and baseline characteristics of the COVID-19 patients in vitamin D groups

	All Patients (n=40)	Vit D Deficiency (n=32)	Vit D Insufficient (n=6)	Vit D Sufficient (n=2)
Age (years)	42.35	42.03125	48.166667	30
20-30	13 (32.5%)	12 (37.5%)		1 (50%)
30-60	20 (50%)	14 (43.15%)	5 (83.33%)	1 (50%)
60-85	7 (17.5%)	6 (18.75%)	1 (16.67%)	
Gender				
Female	20 (50%)	17 (53.125%)	1 (16.67%)	2 (100%)
Male	20 (50%)	15 (46.875%)	5 (83.33%)	
Symptoms and Signs				
Cough	26 (65%)	20 (62.5%)	4 (66.67%)	2 (100%)
Fever	19 (47.5%)	15 (46.875%)	3 (50%)	1 (50%)
Headache	17 (42.5%)	15 (46.875%)	2 (33.33%)	
Sore Throat	16 (40%)	15 (46.75%)	1 (16.67%)	
Muscle & Joint Pain	16 (40%)	14 (43.75%)	2 (33.33%)	
Shortness of Breath	11 (27.5%)	9 (28.125%)	2 (33.33%)	1 (50%)
Diarrhea	8 (20%)	7 (21.825%)		1 (50%)
Smell and Taste Dysfunction	5 (12.5%)	3 (9.375%)	2 (33.33%)	
Other Symptoms	3 (7.5%)	2 (6.25%)	1 (16.67%)	
Comorbidities				
Hypertension	7 (17.5%)	6 (18.75%)	1 (16.67%)	
Diabetes	4 (10%)	4 (15.5%)		
Hypothyroidism	3 (7.5%)	3 (9.375%)		
Cardiovascular Disease	2 (5%)	1 (3.125%)	1 (16.67%)	
Pulmonary Disease	2 (5%)	2 (6.25%)		
Immune system disease	2 (5%)	1 (3.125%)		1 (50%)

**Table 1.** Demographics and baseline characteristics of the COVID-19 patients in vitamin D groups

Osteoporosis	1 (2.5%)	1 (3.125%)		
Obesity	1 (2.5%)	1 (3.125%)		
Cancer	1 (2.5%)		1 (16.67%)	
Chest-Computed Tomography				
Normal chest tomography	20 (50%)	15 (46.875%)	5 (83.33%)	
Abnormal chest tomography	20 (50%)	17 (53.125%)	1 (16.67%)	2 (100%)
Multiple Ground-glass Opacities	11 (27.5%)	9 (28.125%)	1 (16.67%)	1 (50%)
Unique Ground-glass Opacities	9 (22.5%)	8 (25%)		1 (50%)
Paving Stone Sign	9 (22.5%)	7 (21.875%)	1 (16.67%)	1 (50%)
Consolidation	7 (17.5%)	6 (18.75%)		1 (50%)
Bilateral Lung Involvement	5 (12.5%)	5 (15.625%)		
Unilateral Lung Involvement	1 (2.5%)	1 (3.125%)		

### Serum 25(OH) VD level

The mean levels of serum VD in the study and control groups were 12.86 ( $\pm 6.27$ ) ng/mL and 25.4 ( $\pm 12.7$ ) ng/mL, respectively ( $p < 0.001$ ). VD deficiency was very common (80%) among patients but there was no significant difference in the VD status for gender ( $p = 0.115$ ). Specifically, mean serum VD levels for males and females were 15.56 ng/mL and 13.62 ng/mL, respectively.

### Clinical findings and comorbidities

All patients were discharged after receiving an average of 4.85 days of hospitalization (range 1-12 days) and no deaths occurred. All patients received standard drug treatments (hydroxychloroquine, chloroquine, favipiravir, azithromycin and enoxaparin), following the guidelines for COVID-19 [18], taking into account the patient's general health status and comorbidity situation.

### Chest computed tomography evaluation

The most common CT findings were multiple ground-glass opacities, unique ground-glass opacities and paving stone (Table 1). A large proportion of patients with abnormal CT findings (17; 85%) had VD deficiency while only 10% had VD at the 'sufficient' level. Most of the patients had bilateral lung involvement. Abnormal CT findings were only seen in patients with VD deficiency. The majority of patients with consolidation had VD deficiency. Despite

that, there was no significant difference in CT chest scans among different VD status groups ( $p = 0.189$ ). However, we found significant differences between abnormal chest CT findings and plasma CRP concentration ( $p = 0.001$ ) and age ( $p = 0.007$ ). CT images of the patients with the lowest and highest levels of CRP are presented in Figure 1.

### Laboratory findings for COVID-19 patients

There were numerous differences in hematological and biochemical data among patients (Table 2). We found a significant difference in the serum level of CRP between the VD deficient group and the VD insufficient group (Table 3,  $p = 0.0243$ ). Moreover, there were significant correlations between the CT scan data of patients and serum calcium, albumin, LDH, CRP, AST and ALT levels, and age (Table 4).

### Discussion

The main findings of our study are that there is a high prevalence of VD deficiency in COVID-19 patients, and the severity of infection increase as VD levels decrease from insufficient to deficient. Unlike most data presented to date, VD deficiency poses a risk to young and middle-aged people as well as elders with COVID-19. The relationship between COVID-19 positivity, risk of hospitalization, mortality and low VD corresponds to similar studies in different countries [19-23]. In contrast, Hastie et al. [24] (2020) reported that there is no link between

**Table 2.** Laboratory findings for COVID-19 patients in Vit D groups

	Normal Range		All patients (n=40)	Vit D Deficiency (n=32)	Vit D Insufficient (n=6)	Vit D Sufficient (n=2)
	Female	Male				
Hemoglobin (g/dL)	11.90-14.60	13.50-6.90				
Decreased			13 (32.5%)	11 (34.375%)	1 (16.67%)	1 (50%)
Normal			27 (67.5%)	21 (64.625%)	5 (83.33%)	1 (50%)
White Blood Cells (x10 <sup>3</sup> /µl)	4.5-12.7	3.9-10.9				
Decreased			9 (22.5%)	7 (21.875%)	2 (33.33%)	
Normal			31 (77.5%)	25 (78.125%)	4 (12.5%)	2 (100%)
Red Blood Cells (x10 <sup>6</sup> /µl)	3.9-5.1	4.4-5.6				
Decreased			7 (17.5%)	5 (15.625%)	1 (16.67%)	1 (50%)
Normal			33 (82.5%)	27 (84.375%)	5 (83.33%)	1 (50%)
Platelets (x10 <sup>3</sup> /µl)	173-390	166-308				
Decreased			5 (12.5%)	4 (12.5%)	1 (3.125%)	
Normal			34 (85%)	27 (84.375%)	5 (83.33%)	2 (100%)
Increased			1 (2.5%)	1 (3.125%)		
Lymphocytes (x10 <sup>3</sup> /µl)	1.26-3.5					
Decreased			12 (30%)	10 (31.25%)	1 (16.67%)	1 (50%)
Normal			28 (70%)	22 (68.75%)	5 (83.33%)	1 (50%)
Increased						
Total Serum Calcium (mg/dL)	18-60 age 8.6-10	60-90 age 8.8-10.2				
Decreased			7 (20.59%)	7 (26.92%)		
Normal			23 (67.65%)	16 (61.54%)	5 (83.33%)	2 (100%)
Increased			4 (11.76%)	3 (50%)	1 (50%)	

Serum Phosphorus (mg/dL)	2.3-4.7							
Decreased			1 (10%)				1 (10%)	
Normal			9 (90%)				9 (90%)	
Albumin (g/dL)	3.5-5							
Decreased			2 (9.09%)				2 (11.11%)	
Normal			20 (90.91%)				16 (88.89%)	1 (100%)
Serum Creatinine (mg/dL)	0.5-0.9	0.7-1.2						
Decreased			2 (5.128%)				2 (6.451%)	
Normal			31 (79.487%)				24 (77.419%)	5 (83.33%)
Increased			6 (15.384%)				5 (16.129%)	1 (16.67%)
D Dimer (ng/mL)	0-499							
Normal			28 (73.684%)				23 (76.666%)	4 (66.67%)
Increased			10 (26.315%)				7 (23.333%)	2 (33.33%)
LDH (U/L)	135-214	135-225						
Decreased			2 (5.555%)				2 (6.896%)	
Normal			22 (61.111%)				16 (55.172%)	5 (100%)
Increased			12 (33.333%)				11 (37.931%)	1 (50%)
Ferritin (ng/mL)	4.6-204	21.8-274.7						
Decreased			1 (2.564%)				1 (3.225%)	
Normal			29 (74.358%)				21 (67.741%)	6 (100%)
Increased			9 (23.076%)				9 (29.032%)	
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	5.0-24							
Decreased			2 (5%)				2 (6.25%)	
Normal			38 (95%)				30 (93.75%)	6 (100%)
Increased								

C Reactive Protein (mg/L)	0-5						
Normal			20 (50%)	13 (40.625%)	6 (100%)	1 (50%)	
Increased			20 (50%)	19 (59.375%)		1 (50%)	
AST (U/L)	8.0-46						
Decreased			1 (2.5%)	1 (3.125%)			
Normal			36 (90%)	28 (87.5%)	6 (100%)	2 (100%)	
Increased			3 (7.5%)	3 (9.375%)			
ALT (U/L)	0-35						
Normal			35 (87.5%)	27 (84.375%)	6 (100%)	2 (100%)	
Increased			5 (12.5%)	5 (15.625%)			

**Table 3.** The mean laboratory findings, age and hospitalization duration for deficient and insufficient Vit D groups

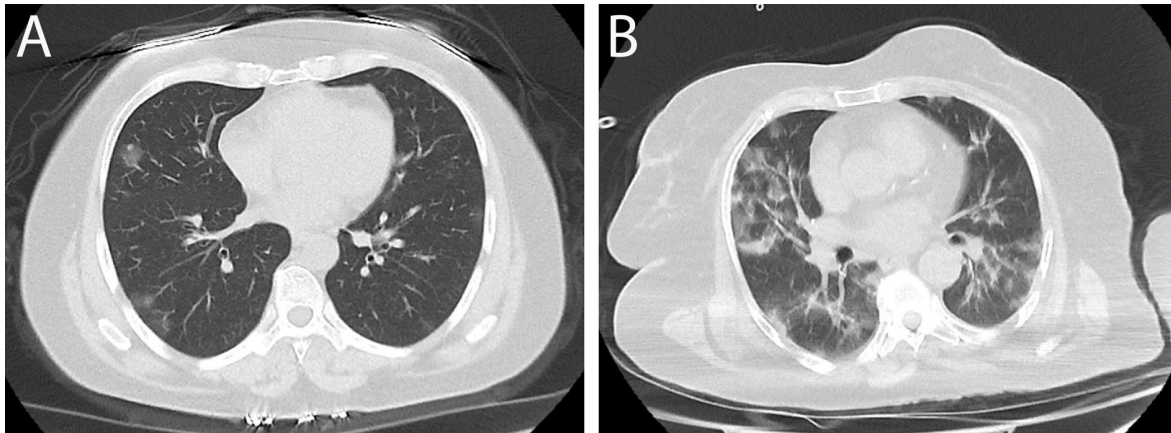
	Levels of 25(OH) Vit D		Test for mean difference
	Deficient	Insufficient	p value
	Mean ( $\pm$ SD)		
	n		
Age	42 ( $\pm$ 17.9) 32	48.2 ( $\pm$ 15) 6	0.436
Duration of hospitalization	4.94 ( $\pm$ 2.47) 32	4.67 ( $\pm$ 3.93) 6	0.824
Hemoglobin (g/dL)	12.8 ( $\pm$ 2.62) 32	13.78 ( $\pm$ 1.49) 6	0.438
WBC (1 000/ $\mu$ l)	6.12 ( $\pm$ 1.91) 32	6.37 ( $\pm$ 1.83) 6	0.77
RBC (1 000 000/ $\mu$ l)	4.55 ( $\pm$ 0.52) 32	4.66 ( $\pm$ 0.54) 6	0.784
Serum Creatinine (mg/dL)	0.897 ( $\pm$ 0.36) 31	1.07 ( $\pm$ 0.24) 6	0.138
Total serum Calcium (mg/dL)	9.15 ( $\pm$ 0.61) 26	9.48 ( $\pm$ 0.51) 6	0.224
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	15.07 ( $\pm$ 8.71) 32	11.45 ( $\pm$ 1.83) 6	0.295
Ferritin (ng/mL)	215 ( $\pm$ 301) 31	124.7 ( $\pm$ 33.3) 6	0.378
Albumin (g/dL)	3.83 ( $\pm$ 0.47) 18	4.1 ( $\pm$ 0.53) 3	0.373
Lactate Dehydrogenase (U/L)	237 ( $\pm$ 105) 29	182.2 ( $\pm$ 27.5) 5	0.278
C Reactive Protein (mg/L)	22.7 ( $\pm$ 32.7) 32	2.58 ( $\pm$ 1.37) 6	0.0243*
D-Dimer (ng/mL)	466 ( $\pm$ 644) 30	395 ( $\pm$ 166) 6	0.167
Platelets (1 000/ $\mu$ l)	215 ( $\pm$ 76.4) 32	235.8 ( $\pm$ 31.4) 6	0.193
Lymphocytes (10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	1.624 ( $\pm$ 0.66) 32	1.855 ( $\pm$ 0.55) 6	0.426
AST (U/L)	26.9 ( $\pm$ 18.9) 32	22.83 ( $\pm$ 7.78) 6	0.814
ALT (U/L)	21.4 ( $\pm$ 13.5) 32	17.83 ( $\pm$ 8.33) 6	0.818

\* Indicates statistical significance

**Table 4.** The relationships of age and hematological parameters to normal and abnormal CT findings in COVID-19 patients

	CT findings		Test for mean difference <i>p</i> value
	Normal	Abnormal	
	Mean ( $\pm$ SD)		
	n		
Age	36 ( $\pm$ 13.7) 20	50.8 ( $\pm$ 18) 18	0.007*
Hemoglobin (g/dL)	13.31 ( $\pm$ 2.81) 20	12.57 ( $\pm$ 2.08) 18	0.163
WBC (1 000/ $\mu$ l)	6.1 ( $\pm$ 1.94) 20	6.22 ( $\pm$ 1.86) 18	0.856
RBC (1 000 000/ $\mu$ l)	4.66 ( $\pm$ 0.49) 20	4.46 ( $\pm$ 0.43) 18	0.227
Serum Phosphorus (mg/dL)	3.03 ( $\pm$ 0.55) 3	2.983 ( $\pm$ 0.55) 7	0.897
Serum Creatinine (mg/dL)	0.87 ( $\pm$ 0.21) 19	0.98 ( $\pm$ 0.45) 18	0.545
Total Serum Calcium(mg/dL)	9.57 ( $\pm$ 0.44) 15	9.89 ( $\pm$ 0.54) 17	0.001*
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	12.37 ( $\pm$ 2.61) 20	16.9 ( $\pm$ 11.2) 18	0.175
Ferritin (ng/mL)	108.8 ( $\pm$ 99.3) 19	297 ( $\pm$ 364) 18	0.152
Albumin (g/dL)	4.26 ( $\pm$ 0.17) 5	3.48 ( $\pm$ 0.47) 16	0.029*
Lactate Dehydrogenase (U/L)	176.1 ( $\pm$ 24.8) 16	277 ( $\pm$ 117) 18	0.001*
C Reactive Protein (mg/L)	5.91 ( $\pm$ 5.75) 20	34.6 ( $\pm$ 39.8) 18	0.001*
D-Dimer (ng/mL)	420 ( $\pm$ 637) 18	488 ( $\pm$ 556) 18	0.466
25(OH) vitamin D (ng/mL)	14.11 ( $\pm$ 7.66) 20	11.48 ( $\pm$ 4.02) 18	0.189
Platelets (1 000/ $\mu$ l)	223.3 ( $\pm$ 69.9) 20	212.8 ( $\pm$ 74.4) 18	0.657
Lymphocytes (1 000/ $\mu$ l)	1.52 ( $\pm$ 0.57) 20	1.82 ( $\pm$ 0.69) 18	0.156
AST (U/L)	19.75 ( $\pm$ 6.26) 20	33.6 ( $\pm$ 22.9) 18	0.008*
ALT (U/L)	16.55 ( $\pm$ 9.28) 20	25.67 ( $\pm$ 14.7) 18	0.027*

\* Indicates statistical significance



**Figure 1.** Chest CT images of the COVID-19 patients with the highest and lowest levels of CRP

(A): A 51-year-old woman with the lowest CRP level (1 mg/dL) and 20.6 ng/mL Vit-D; the chest CT scan shows patches of predominantly peripheral ground-glass opacity in both lungs

(B): An 80-year-old woman with the highest CRP level (161 mg/dL) and 11.4 ng/mL Vit-D; the CT scan shows bilateral, predominantly peripheral and irregular ground-glass opacities and consolidation in both lungs

VD concentration and the risk of COVID-19 infection as a result of their evaluation of UK biobank data. The VD data of the participants in that study were quite old, having been obtained between 2006 and 2010. A patient's VD levels may change drastically in ten years since the half-life of VD is a matter of days in the body.

In the present study, the VD level was significantly different in COVID-19 patients in comparison to the control group ( $p < 0.001$ ). Our results showed that although there was no relationship between VD level and age, there was a relationship between the presence of abnormal CT findings and patient age. Most patients (80%) were in the deficient VD level group, 82% were under 60 years of age and half of all patients were middle-aged (30-60).

There is conflicting information about the association of age group and VD deficiency related to COVID-19. A deficient VD level was detected in 17 critically ill COVID-19 patients with an average age of 64 years in Barcelona, Spain Ojeda et al [25] and Zhao et al. [26] (2020) reported an age range between 20 to 90, and the largest percentage (31%) of these patients were in the middle age group. Another study reports a positive correlation between VD deficiency and increased age [27].

Governmental policies, lifestyle differences, dietary regimens and patient numbers may have caused the variation between previous study results. Our results revealed that only two COVID-19 patients (5%) had VD levels regarded as sufficient. In a different study,

the risk of COVID-19 positivity continued to decrease until the serum VD level reached 55 ng/mL. Furthermore, persons with VD value of 55 ng/mL had a lower COVID-19 positivity rate than persons in the 'sufficient' (30-34 ng/mL) VD range [28]. Finding only two COVID-19 positive individuals with serum VD levels in the 'sufficient' range is unsurprising considering previous data.

In our study, no significant differences were found between the VD deficient group and VD insufficient group regarding hematological parameters, except for the CRP level, which was almost 9 times higher. Viral infections increase CRP levels [29, 30]. It is produced via cytokine storm that is regulated by interleukin-6 and can be increased by interleukin-1 $\beta$  [31]. Many studies have shown that there is an inverse correlation between VD and CRP levels in inflammatory and non-inflammatory diseases [32, 33]. Active metabolites of VD that are formed in T and B lymphocytes suppress T-cell mediated inflammation. VD stimulates the proliferation of T-regulator cells, which has a suppressive effect on T-cell activity, by increasing the production of IL-10 in dendritic cells [34-36].

Cytokine storm can cause diffuse alveolar damage and fibrosis, progressive respiratory failure and multiple organ dysfunction [37]. VD receptors in heart, lungs and kidneys, can prevent multiple organ damage by reducing cytokine levels [38]. In a comparative analysis of cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients in the USA, France, Iran,



and the UK, an association between high CRP and low levels of VD was identified. Moreover, VD may play a role in reducing complications due to irregular inflammation and cytokine storm [3].

In a study of COVID-19 patients with acute respiratory failure and high serum inflammation markers, VD hypovitaminosis was detected in 81%. Also severe VD deficiency was reported to decrease survival rate [39]. While the previous study reported no statistical significance between VD levels and CRP, the findings were similar. The difference in their study may be due to the greater mean age of included patients.

The abnormal chest findings recorded in our study, were much more common in VD deficient patients than in VD insufficient patients. However, difference was not significant ( $p=0.189$ ), which is probably due to the low number of patients in each group. The extent of patched ground glass opacities and consolidation in both lungs was related to the severity of the COVID-19 disease [40].

De Smet et al. [41] stated that advanced radiological stage was correlated with more profound VD deficiency in male COVID-19 patients. More specifically, while the prevalence of VD deficiency was 55.2% in patients with early-stage radiological findings (ground-glass opacities), this prevalence was 74% in patients with advanced stage (consolidation) findings ( $p=0.0010$ ). In the present study, we determined significant changes in some hematological parameters, such as serum calcium, albumin, LDH, CRP, AST and ALT in patients, with CT findings ( $p<0.05$ ) (Table 4). Mardani et al. [42] reported that ALT, CRP, and LDH are among the laboratory findings with high accuracy in predicting RT-PCR positive COVID-19 cases. COVID-19 patients had blood biochemical abnormalities such as low albumin and high LDH levels that indicate multi-organ dysfunction and disease severity [43]. Decreased albumin, and increased LDH, ALT, AST and CRP levels, are some of the main laboratory abnormalities that indicate the poor progression of the COVID-19 disease [44].

Our results showed significant relationships between many blood parameters and the presence of abnormal CT findings when the patients were divided into groups ( $p<0.05$ )

(Table 4). We determined a statistically significant relationship only for the CRP level when patients were divided into groups based on their VD level ( $p=0.0243$ ) (Table 3). This may have been due to the uneven distribution of the number of patients in the VD groups whereas the number of patients in the CT groups was approximately equal. We also determined in this study that the CRP level was associated not only with VD groups but also the presence of CT findings. These results strengthen support for the proposition that VD level is associated with the severity of infection.

It has been reported that VD treatment in patients with COVID-19 reduces the need for intensive care [45, 46].

In addition to the effects of VD on the immune system, it has important roles that include the regulation of insulin expression, adipogenesis and blood pressure in cardiometabolic diseases such as diabetes, hypertension and obesity, which worsen the condition of COVID-19 patients [47, 48].

The main limitations of our study was the small number of patients, having patients from a single center, heterogenous distribution of VD levels and the lack of follow-up data in terms of CRP and CT findings. Large-scale clinical studies should be conducted with VD supplementation and with control groups and in which a homogeneous distribution is achieved across age groups. Patients should then be followed-up over a long period. Separately, the reasons for the high prevalence of VD deficiency should be investigated in terms of pharmacogenetic and environmental factors.

In conclusion, in this study the prevalence of Vit D deficiency in COVID-19 non-ICU patients was high in the young and middle age group, as well as in the elderly. Additionally, there was a negative relationship between Vit D deficiency and the CRP level. A high CRP level is associated with the presence of lung damage and consequently abnormal CT findings. In the light of these findings, determining the plasma level of Vit D in COVID-19 patients and adding it to the treatment protocol at the appropriate dosage may reduce the severity and progression of COVID-19 disease by contributing to the regulation of pulmonary inflammatory response and cytokine storm.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

- Wang C, Han J. Will the COVID-19 pandemic end with the Delta and Omicron variants? Springer; Environmental Chemistry Letters 2022:1-11.
- Al Quteimat OM, Amer AM. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. Am J Clin Oncol 2020;43:452-455. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000712>
- Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy H, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. Aging Clin Exp Res 2020;32:2141-2158. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01677-y>
- Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. Rev Med Virol 2017;27:e1909. <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>
- Alpdemir M, Alpdemir MF. Vitamin D deficiency status in Turkey: a meta-analysis. Int J Med Biochem 2019;2:118-131. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2019.04127>
- Çubukçu M, Recai A, Müderrisoğlu S. Samsun ilinde D vitamini düzeylerinin yaş, cinsiyet ve mevsimsel özelliklere göre değerlendirilmesi. Ankara Med J 2019;19:769-775. <https://doi.org/10.17098/amj.652002>
- Hughes D, Norton R. Vitamin D and respiratory health. Clin Exp Immunol 2009;158:20-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x>
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr 2010;91:1255-1260. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>
- Loeb M, Dang AD, Thiem VD, et al. Effect of vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: a randomized controlled trial. Influenza Other Respi Viruses 2019;13:176-183. <https://doi.org/10.1111/irv.12615>
- Teymoori Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. Rev Med Virol 2019;29:e2032. <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. J Investig Med 2011;59:881-886. <http://dx.doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>
- Prieti B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. Nutrients 2013;5:2502-2521. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020;395:565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. Trends Endocrinol Metab 2004;15:166-169. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.001>
- Parekh D, Dancer RCA, Scott A, et al. Vitamin D to prevent lung injury following esophagectomy—a randomized, placebo-controlled trial. Crit Care Med 2018;46: 1128-1135. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003405>
- Dancer RCA, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Thorax 2015;70:617-624. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206680>
- Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:570. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30183-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30183-2)
- Ministry of Health. COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) Treatment for Adult Patients 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>. Accessed October 14, 2020
- Singh S, Kaur R, Singh RK. Revisiting the role of vitamin D levels in the prevention of COVID-19 infection and mortality in European countries post infections peak. Aging Clin Exp Res 2020;32:1609-1612. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01619-8>
- Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. JAMA Netw Open 2020;3:2019722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin Exp Res 2020;32:1195-1198. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
- Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25 (OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. FEBS J 2020;287:3693-3702. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>
- Karahan S, Katkat F. Impact of serum 25 (OH) vitamin D level on mortality in patients with COVID-19 in Turkey. J Nutr Health Aging 2021;25:189-196. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1479-0>
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. Diabetes Metab Syndr 2020;14:561-565. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>

25. Ojeda A, Cufiat T, Calvo A. Diagnosis of vitamin D deficiency in patients admitted in ICU with COVID 19 disease. *J Biomed Res Rev* 2020;3:1-4. <https://doi.org/>
26. Zhao J, Gao HY, Feng ZY, Wu QJ. A retrospective analysis of the clinical and epidemiological characteristics of COVID-19 patients in Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, China. *Front Med* 2020;7:286. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00286>
27. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12:1359. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
28. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 2020;15:e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
29. Coster D, Wasserman A, Fisher E, et al. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. *Infection* 2020;48:241-248. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01383-6>
30. Wang G, Wu C, Zhang Q, et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa153. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa153>
31. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487-48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
32. Kruit A, Zanen P. The association between vitamin D and C-reactive protein levels in patients with inflammatory and non-inflammatory diseases. *Clin Biochem* 2016;49:534-537. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.01.002>
33. Liefgaard MC, Ligthart S, Vitezova A, et al. Vitamin D and C-reactive protein: a Mendelian randomization study. *PLoS One* 2015;10:e0131740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131740>
34. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
35. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* 2014;5:151. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151>
36. Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol* 2009;70:345-352. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.01.016>
37. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:761-770. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>
38. Aygun H. Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020;393:1157-1160 <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01911-4>
39. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021;44:765-771. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>
40. Liu KC, Xu P, Lv WF, et al. CT manifestations of coronavirus disease-2019: a retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur J Radiol* 2020;126:108941. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108941>
41. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D level on hospital admission associated with COVID-19 stage and mortality. *Am J Clin Pathol* 2021;155:381-388. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa252>
42. Mardani R, Vasmehjani AA, Zali F, et al. Laboratory parameters in detection of COVID-19 patients with positive RT-PCR; a diagnostic accuracy study. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:43.
43. Deng X, Liu B, Li J, Zhang J, Zhao Y, Xu K. Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systemic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1172-1181. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0338>
44. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1131-1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
45. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and Vitamin B<sub>12</sub> in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020;79-80:111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
46. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203:105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
47. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients* 2018;10:1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
48. Szymczak Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance. *Nutrients* 2019;11:794. <https://doi.org/10.3390/nu11040794>

**Acknowledgement:** The authors thank Dr Gregory T. Sullivan for proofreading an earlier version of this manuscript.

**Ethical approval:** The procedures involving human subjects were approved by the Ondokuz Mayıs University Clinical Research Ethics Committee (Decision No. OMU KAEK 2020/422).

**Authors' contributions**

D.G. and A.A. designed and planned the study, acquired the data and critically revised the manuscript for important intellectual content. B.A., S.G., F.T. and T.K. analysed the data, drafted the manuscript and had primary responsibility for final content. V.R.U. analysed the data and statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

## Renin-angiotensin sistem blokeri kullanan hipertansif hastalarda D vitamini düzeylerinin kan basıncı regülasyonu ile ilişkisi

*The relationship of vitamin D levels with blood pressure regulation in hypertensive patients using renin-angiotensin system blocker*

Saadet Avunduk, Halil Tanrıverdi, İpek Büber

Gönderilme tarihi:05.12.2021

Kabul tarihi:13.04.2022

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, D vitamini düzeylerinin renin-angiyotensin sistem blokeri alan hastalarda kan basıncı regülasyonu, non-dipper durum ve kardiyak hipertrofiye olan etkisini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 10 Nisan 2013 ile 14 Mayıs 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran esansiyel hipertansiyon nedeniyle en az bir yıldır renin-angiyotensin sistem blokeri kullanan 39'u kadın, 35'i erkek toplam 74 hasta dahil edildi. Gruplar, D vitamini düzeyi <10 ng/mL olanlar D vitamini eksikliği, 10-20 ng/mL olanlar D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL olanlar D vitamini normal olarak sınıflandırıldı. Bunların 29 (%39,2)'u D vitamini eksikliği olan hastalar, 26 (%35,1)'sı D vitamini yetersizliği ve 19 (%25,7)'u D vitamini normal olan gruptan oluşmaktaydı. Standart ekokardiyografik inceleme sonrasında M-mod tekniği kullanılarak gram/m<sup>2</sup> cinsinden sol ventrikül kütle indeksi hesaplandı. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu sonrası tüm olguların gündüz ve gece sistolik-diyastolik kan basıncı ortalamaları ve 24 saatlik sistolik-diyastolik kan basıncı ortalamaları hesaplandı. Non-dipper patern, gündüz ve gece saatlerinde ortalama kan basıncı düşüşünün %10'dan az olması olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Gruplar arasında kan basıncı parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken sol ventrikül kütle indeksi, D vitamini eksikliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış olarak bulunmuştur ( $p=0,01$ ). Kan basıncı parametreleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Non-dipper hipertansiyonu olanların D vitamini düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük ve sol ventrikül kütle indeksi daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla D vitamini düzeyi, sol ventrikül kütle indeksi,  $p=0,020$ ,  $p=0,010$ ).

**Sonuç:** Renin-angiyotensin sistem blokeri kullanan hastalarda D vitamini düzeyleri kan basıncı kontrolü ile ilişkilendirilmese de, D vitamini eksikliğinin non-dipper durum ve kardiyak hipertrofi için riski artırabileceği söylenebilir. Hipertansiyon hastaları için olması gereken optimal D vitamini düzeyleri ve D vitamini takviyesinin bu parametreler üzerine etkisini incelemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Esansiyel hipertansiyon, D vitamini, sol ventrikül kütle indeksi, renin-angiyotensin sistemi.

Avunduk S, Tanrıverdi H, Büber İ. Renin-angiotensin sistem blokeri kullanan hipertansif hastalarda D vitamini düzeylerinin kan basıncı regülasyonu ile ilişkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:513-520.

### Abstract

**Purpose:** In this study, we aimed to investigate the effect of vitamin D levels on blood pressure regulation, non-dipper status and cardiac hypertrophy in patients using renin-angiotensin system blockers.

**Materials and methods:** A total of 74 patients, 39 women and 35 men, who had been using renin-angiotensin system blockers for at least one year due to essential hypertension, who applied to Pamukkale University Faculty of Medicine Cardiology Department between April 10, 2013 and May 14, 2014, were included in the study. The groups were classified as vitamin D deficiency with a vitamin D level <10 ng/mL, vitamin D deficiency with 10-20 ng/mL, and normal vitamin D if >20 ng/mL. Of these, 29 (39.2%) patients had vitamin D deficiency, 26 (35.1%) had vitamin D deficiency, and 19 (25.7%) had normal vitamin D.

After standard echocardiographic examination, left ventricular mass index was calculated using the M-mode technique in grams/m<sup>2</sup>. After 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, day and night systolic-diastolic blood pressure averages and 24-hour systolic-diastolic blood pressure averages were calculated for all subjects. The non-dipper pattern is defined as less than 10% difference between daytime and nighttime blood pressure.

**Results:** While there was no statistically significant difference in blood pressure parameters between the groups, left ventricular mass index was found to be statistically significantly increased in the group with vitamin D deficiency ( $p=0.01$ ). No significant correlation was found between blood pressure parameters and vitamin D levels. Those with non-dipper hypertension had a statistically significant lower vitamin D level and a higher left ventricular mass index (vitamin D level, left ventricular mass index,  $p=0.020$ ,  $p=0.010$ , respectively).

Saadet Avunduk, Uzm. Dr. Denizli Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Denizli, Türkiye, e-posta: saadetavunduk@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0817-1026>) (Sorumlu Yazar)

Halil Tanrıverdi, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: haliltanriverdi2022@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9320-0129>)

İpek Büber, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: isemerci@pau.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-2457-313X>)

**Conclusion:** Although vitamin D levels are not associated with blood pressure control in patients using renin-angiotensin system blockers, it can be said that vitamin D deficiency may increase the risk for non-dipper status and cardiac hypertrophy. More comprehensive studies are needed to examine the optimal vitamin D levels for hypertension patients and the effect of vitamin D supplementation on these parameters.

**Key words:** Essential hypertension, vitamin D, left ventricular mass index, renin-angiotensin system.

Avunduk S, Tanriverdi H, Buber I. The relationship of vitamin D levels with blood pressure regulation in hypertensive patients using renin-angiotensin system blocker. Pam Med J 2022;15:513-520.

## Giriş

D vitamini (D vit) ve türevleri, biyolojik olarak aktif yağda çözünen çok sayıda gen için transkripsiyon faktörü olan steroid hormonlardır. D vit seviyelerinin düşük olması hipertansiyon (HT) gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. Hayvan ve insan çalışmalarında, D vit eksikliğinin sistemik ve renal renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivitesini artırarak HT'ye yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir ve D vit eksikliği kardiyak hipertrofi ile ilişkili bulunmuştur [1]. RAS, D vit ile ilişkisinin ötesinde HT tedavisi merkezindeki sistemlerden biridir. RAS blokerleri evre 1 HT dahil olmak üzere HT'nin her evresinde önerilen ajanlardır [2]. RAS blokeri kullanan hastalarda D vit düzeylerinin tansiyon regülasyonuna etkisi net olarak gösterilmemiştir.

Bu çalışmada D vit düzeylerinin RAS blokeri alan hastalarda kan basıncı (KB) regülasyonuna olan etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve yöntem

### Çalışma popülasyonu

Çalışmaya 10 Nisan 2013 ile 14 Mayıs 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran esansiyel HT nedeniyle en az bir yıldır RAS blokeri kullanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme koşulları: Çalışmanın amacı ve ölçekler hakkında bilgilendirildikten sonra, katılımcının gönüllü olması, onam belgesini imzalamış olması, esansiyel hipertansiyon tanısı olması ve bir RAS veya RAS blokeri+hidroklorotiazid kombinasyonunu içeren antihipertansif tedavi altında olması, DM veya insülin direnci olmaması, D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek daha önceden bilinen kronik karaciğer hastalığı veya kronik böbrek hastalığı olmaması, tiroid fonksiyon bozukluğu olmaması, 18-70 yaş arası olması, mental retardasyon, psikiyatrik bozukluk olmaması,

bilinen obstruktif uyku apne sendromu olmamasıdır. HT dışında bilinen herhangi bir kronik hastalığı olan ve son 6 ay içinde D vit eksikliği nedeniyle D vit replasmanı yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verilerek hasta onam formu alınmıştır. Çalışma protokolü, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı almıştır.

### D vitamini ve biyokimya örneklerinin alınması

Bu kan örnekleri 3500 devirde 6 dakika Hastalardan periferik venöz kan örnekleri ilk başvuruda alındı santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinde; açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c, kalsiyum, fosfor, BUN, kreatinin ve lipid profilleri ölçüldü. D vit düzeyi ölçmek için serum örnekleri ilk yarım saat içinde güneş görmeyecek şekilde biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Roche, Cobas 8000 Otoanalizör cihazı kullanılarak ölçüm yapıldı. D vitamini düzeyi <10 ng/mL olanlar D vit eksikliği 10-20 ng/mL olanlar D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL olan D vitamini normal olarak sınıflandırıldı [3].

### Ekokardiyografik kontrol

Ekokardiyografik ölçümler 'Ge-Vivid 7 Pro, General Electric, Florida, ABD' ultrasonografi cihazı ve 3S transtorasik ekokardiyografi probu kullanılarak yapıldı. Her hastanın boy ve kilosu (cm ve kg) ekokardiyografi değerlendirme öncesi cihaza kaydedildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatırıldı. Standart ekokardiyografik inceleme sonrasında 2 boyutlu parasternal uzun aks görüntüsü kılavuzluğunda M-mod ekokardiyografi tekniği kullanılarak gram/m<sup>2</sup> cinsinden sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) hesaplandı. EF'leri kaydedildi.

$SVK 0,8\{1,04\{[LVEDD+IVSd+PWd]3-LVEDD3\}+0,6}$  formülü kullanılarak hesaplandı. SVKI SVK'nın vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edildi.

### Ambulatuvar KB takibi

24 saatlik KB izlemi amacıyla Plusmed PM-50 marka® ambulatuvar KB izleme (AKBM) cihazı takıldı. Osilometrik ölçüm yapan bu cihazla gündüz (08:00-20:00 arası süreç) KB ölçümleri her 15 dakikada bir, gece (20:00-08:00 arası süreç) KB ölçümleri her 30 dakikada bir yapıldı. AKBM izleme cihazının manşonu klinik KB ölçümünde iki kol arasındaki KB farkı 10 mmHg'dan az ise dominant olmayan kola, fark 10 mmHg'dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen klinik KB ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5 mmHg'dan fazla fark olmamasına dikkat edildi. Monitörizasyon sırasında olguların fizik aktivitelerinde herhangi bir kısıtlama yapılmadı ve günlük aktivitelerini devam ettirmelerine müsaade edildi. AKBM sonrası tüm olguların gündüz ve gece sistolik diastolik KB ortalamaları ve 24 saatlik sistolik-diastolik KB ortalamaları hesaplandı. Non-dipper patern, gündüz (6:00-09:00) ve gece saatlerinde (21:00-06:00) arasında, ortalama KB düşüşünün %10'dan az olması olarak tanımlandı [4].

### İstatiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede tüm veriler Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 20.0 (Inc., Chicago, Illinois, USA) programı ile analiz edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *tek örneklem Kolmogorov-Smirnov* testi ile incelendi. Parametrik verileri, ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak; non-parametrik verileri ise yüzde olarak ifade ettik. Ölçümle elde edilen sürekli değişkenler normal dağılım gösteriyorsa *student T* testi, ikiden fazla grup varsa *One Way Anova*, normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grubun analizinde

*Mann Whitney U* testi, ikiden fazla grup için *Kruskall Wallis* testini, kategorik değişkenlerin analizi için *Ki Kare* testlerini kullandık. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki test etmek için Spearman ve Pearsan'ın korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde  $p<0,05$  değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya ardışık 74 hasta dahil edildi ve hastaların yaş ortalaması  $59,16\pm 11,16$  idi. VKI ortalaması ise  $29,46\pm 4,66$  idi. Antihipertansif tedavi olarak %67,5'i RAS blokeri+HCT, %32,5'i ise sadece RAS blokeri kullanmaktaydı. Tablo 1'de grupların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri görülmektedir. Hastaların 29 (%39,2)'unun D vit eksikliği, 26 (%35,1)'sının D vit yetersizliği mevcuttu. 19 (%25,7) hastanın D vit normaldi. Çalışmaya alınan hastaların 39 (%52,7)'u kadın iken, 35 (%47,3)'i erkekti ve kadın hastalarda D vit eksikliği istatistiksel olarak daha fazla idi ( $p=0,006$ , Tablo 1). D vit eksikliği olan grubun VKI'si istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla idi ( $p=0,025$ , Tablo 1). Laboratuvar verileri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Tablo 2 grupların ambulatuvar KB verilerini göstermektedir. Gruplar arasında KB parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken SVKI D vit eksikliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,01$  Tablo 2). Tablo 3 D vit düzeyi ile KB parametreleri ve SVKI arasındaki korelasyonu göstermektedir ve KB parametreleri ile D vit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Tablo 4'de görüldüğü gibi non-dipper HT'si olanların D vit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük ve SVKI daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla D vit düzeyi, SVKI,  $p=0,020$ ,  $p=0,010$ , Tablo 4).

**Tablo 1.** Grupların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri

	D vitamini eksikliği	D vitamini yetersizliği	D vitamini normal	p değeri
Sayı (n, %)	29 (%39,2)	26 (%35,1)	19 (%25,7)	0,453
Yaş (yıl)	60,51±10,75	57,00±12,18	60,53±10,53	0,475
Cinsiyet (n, %)				
Kadın	22 (%75,9)	10 (%38,5)	7 (%36,8)	0,006*
Erkek	7 (%24,1)	16 (%61,5)	12 (%63,2)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31,23	29,09	27,53	0,025*
Sigara	1 (%5,3)	2 (%7,7)	3 (%10,3)	0,816
Kalsiyum (mg/dL)	9,0±0,43	9,0±0,94	9,3±0,61	0,360 <sup>a</sup>
Fosfor (mg/dL)	3,4±0,51	3,4±0,57	3,2±0,66	0,428 <sup>a</sup>
Tkol (mg/dL)	187±50,28	185±31,61	193±35,47	0,805 <sup>a</sup>
LDLk (mg/dL)	112±45,51	106±28,80	118±35,50	0,587 <sup>a</sup>
VLDLk (mg/dL)	29±10,29	31±14,96	25±16,16	0,404 <sup>a</sup>
HDLk (mg/dL)	46±13,35	48±10,37	48±10,44	0,793 <sup>a</sup>
Trigliserid (mg/dL)	154±72,91	155±77,49	127±82,57	0,435 <sup>a</sup>
Glukoz (mg/dL)	98±9,28	95±5,9	97±8,01	0,394 <sup>a</sup>
HbA1c %	5,4±0,34	5,5±0,39	5,5±0,34	0,490 <sup>a</sup>
Kreatinin (mg/dL)	0,74±0,17	0,81±0,15	0,85±0,17	0,069 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Student T test, \*: p<0,05 ARB: angiotensin reseptör blokleri, ACEb: angiotensin converting enzim blokleri HCT: hidrokloratiazid, TKOL: total kolesterol, HDLk: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDLk: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, VLDLk: çok düşük dansiteli kolesterol, HbA1c: hemoglobin A1c

**Tablo 2.** Grupların ambulatuvar kan basıncı verileri ve ekokardiyografik bulguları

AKB verileri (mmHg)	D vitamini eksikliği	D vitamini yetersizliği	D vitamini normal	p değeri
Ort. Sistolik KB	121±13,20	123±11,46	120±12,00	0,796
Ort. Diyastolik KB	72±10,41	75±7,95	74±8,79	0,559
Gündüz Ort. Sistolik KB	123±13,26	125±12,82	124±12,78	0,851
Gündüz Ort. Diyastolik KB	73±11,37	76±9,27	75±9,39	0,554
Gece Ort. Sistolik KB	117±14,84	116±12,42	115±14,33	0,887
Gece Ort. Diyastolik KB	69±11,57	70±6,97	69±9,57	0,978
EF (%)	62,47±3,89	62,70±4,72	62,79±5,71	0,969
SVKI (g/m <sup>2</sup> )	110,31±26,44	105,38±24,77	95,95±17,45	0,01 <sup>a</sup>

AKB: ambulatuvar kan basıncı, KB: Kan basıncı ort: ortalama, <sup>a</sup>: Student T test  
\*: p<0,05, EF: ejeksiyon fraksiyonu, SVKI: sol ventrikül kitle indeksi



**Tablo 3.** D vitamini düzeyi ile kan basıncı parametreleri ve SVKI arasındaki korelasyon

		24s Ort. Sis (mmHg)	24s Ort. Diy. (mmHg)	Gündüz Ort. Sis (mmHg)	Gündüz Ort. Diy (mmHg)	Gece Ort. Sis (mmHg)	Gece Ort. Diy (mmHg)	SVKI (g/m <sup>2</sup> )
Dvit (ng/ml)	<i>p</i>	0,820	0,892	0,740	0,872	0,515	0,708	0,132
	<i>r</i>	0,027	-0,016	0,039	-0,019	0,077	0,044	-0,177

Ort: ortalama sis: sistolik diy: diyastolik, Dvit: D vitamini SVKI: sol ventrikül kitle indeksi

**Tablo 4.** Non-dipper ve dipper hipertansiyonu olan grupların verileri

	Dipper	Non-dipper	<i>p</i> değeri
Sayı (%)	32 (%)	42 (%)	0,605
D vitamini (ng/mL)	17,96±9,51	11,99±11,44	0,020*
SVKI	97,13±20,39	110,36±25,69	0,010*

\*: *p*<0,05, SVKI: sol ventrikül kitle indeksi

### Tartışma

RAS blokeri kullanan hipertansif hastalarda D vit düzeylerinin KB regülasyonuna etkisini incelemeyi amaçladığımız bu çalışmada, D vit eksikliği yetersizliği ve normal olan grupta KB değerleri arasında fark saptanmamış ve D vit düzeyleri ile KB parametreleri arasında korelasyon bulunmamıştır. D vitamini yeterli olarak kabul ettiğimiz grubun serum D vitamini düzey ortalaması 29,38±10,63 ng/ml idi. Bazı çalışmalar, D vitamininin diğer potansiyel yararları ve toksite potansiyelinin düşük olduğu göz önünde bulundurulduğunda 25(OH)D vitamini düzeyi 25-30 ng/ml nin altında ise tedavi edilmesini önermektedir [5]. Belki de bu farkı ortaya koymak için daha yüksek D vitamini düzeyleri gerekmektedir. Ancak non-dipper HT'si olan hastalarda D vit düzeyleri daha düşük saptanmıştır. SVKI D vit eksikliği ile artarken bu artış D vit düzeyi ile korele değildir. Bu kesitsel çalışmaya 35'i (%47,3) erkek, 39'u (%52,7) kadın toplam 74 esansiyel hipertansiyonlu hasmta dahil edilmiştir. Hipertansiyon hastalarının epidemiyolojik incelemesini gerçekleştiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızdan elde edilen verilere bakıldığında hipertansiyon hastalığının kadınlarda daha sık olduğu ve yaş ortalamasının kadınlarda 57,62±10,85, erkeklerde 60,89±11,39 olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda oluşturduğumuz hasta grubunun cinsiyet ve yaş bakımından literatür bilgileriyle uyumlu olduğu görülmektedir. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması-III

(NHANES III)'de D vitamini eksikliğinin ABD'de yaygın olarak görüldüğünü ve yetişkinlerdeki sıklığının %25-%57 arasında olduğunu bildirdiler [6]. Bizim çalışmamızda da benzer veriler elde ettik. D vitamini düzeyleri için 10 ng/ml'nin altını eksiklik, 10 ile 19,99 ng/ml arasını yetersizlik, 20 ng/ml ve üzeri değerleri D vitamini için yeterlilik sınırı olarak kabul ettik ve esansiyel hipertansiyonlu katılımcıların, % 39,2'sinde D vitamini eksikliği, %35,1'inde D vitamini yetersizliği ve sadece %25,7'sinde D vitamininin yeterli olduğunu gördük. Bu farkı ortaya koymak için bizim çalışmamızdaki örnek sayısı yetersiz kalmış olabilir ya da çalışma dizaynının uygun olmamasından kaynaklanabilir. Ancak Anderson ve ark.'nın [7] 41,504 katılımcının olduğu Intermountain Heart Collaborative (IHC) çalışma grubunu kapsayan araştırmada dahi yaşlı bireylerle (>50), yaşlı olmayan bireyler arasında da istatistiksel olarak fark yoktu. Bu bulgunun nedenini çalışmadaki katılımcıların cinsiyet dağılımının benzer olmaması olarak açıklamışlardır.

HT kardiyovasküler ve renal hastalık gelişimi için iyi bilinen ve önemli bir risk faktörüdür [8]. Scragg ve ark.'nın [9] çalışması (NHANES 1988-1994), D vit seviyesinin sağlıklı yetişkinlerde KB ile ters orantılı oluşu gösterilmiştir. Ayrıca NHANES 2003-2006 çalışması D vit'in normal seviyelerde olmasının HT'ye koruyucu özellik gösterdiği vurgulanmıştır [10]. Ayrıca düşük D vit düzeyleri yeni başlangıçlı HT ve dirençli HT ile ilişkili bulunmuştur [11]. Li [12], D vit'in renin biyosentezinin güçlü endokrin baskılayıcısı

olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda RAS blokeri kullanan kişilerde D vit düzeyleri ile KB parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Framingham çalışması dahil olmak üzere birçok çalışmada obezitenin HT için riski beş kata kadar arttırabildiğini göstermiştir [13-15]. Obezlerde yağda çözünen D vitamininin yağ dokusunda birikmesi nedeniyle daha düşük D vit konsantrasyonları görülmektedir ve gözlemsel çalışmalarda hipertansiyon insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [16]. Çalışmamız popülasyonunun VKI leri hafif kilolu olma özelliği gösterse de D vit eksikliği olan grup obezdir. Özellikle obez hipertansif hastalarda D vit düzeylerinin takibi daha önemli olabilir.

HT'si olan hastalarda gece düşüşünün olmaması yani non-dipper durum kötü kardiyovasküler sonlanımla ilişkili bulunmuştur [17]. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Yılmaz ve ark. [18] non-dipper HT'si olan hastalarda D vit düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Hipertansiyon, arterlerin endotelial fonksiyonunda değişikliklerle ilişkilidir. Non-dipper sirkadian paterne sahip hastalarda, dipper paterne sahip hastalara nazaran kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyon riski daha yüksektir [19]. Daha önce de bahsedildiği gibi D vitamini eksikliği RAS'ı aktive etmektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği ve non-dipper hipertansiyon arasında bir ilişki olabileceği düşünülebilir. Non-dipper patern, gündüz (6:00-09:00) ve gece saatleri (21:00-06:00) arasındaki ortalama kan basıncı farkının %10'dan az olması olarak tanımlandığında; bizim çalışmamızda non-dipper grupta serum D vitamini düzeyi ortalaması 11,99±11 ng/ml iken, dipper grupta ise 17,96±9,51 ng/ml idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,020$ ). Dipper ve non-dipper grupların LVMI ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk ( $p=0,01$ ). Non-dipper grupta LVMI 110,36±25,69 kg/m<sup>2</sup> iken, dipper grupta 97,13±20,39 kg/m<sup>2</sup> idi. Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda D vitamini eksikliğinin non-dipper hipertansiyonla ilişkili olabileceğini, hipertansiyonla ilişkili istenmeyen kardiyak olay riskini tahmin etmede ise D vitamini ölçümünün kullanılabilirliği sonucunu çıkarabiliriz.

Ayrıca SV hipertrofisi, HT'nun uç organ hasarlarından en önemlilerinden birini oluşturmaktadır. Hem konsantrik hem de

eksantrik hipertrofi sadece kardiyovasküler değil nörolojik kötü sonlanımlarla da ilişkili bulunmuştur [20]. Hipertrofi  $\alpha$ -skeletal actin, and  $\beta$ -myosin heavy chain, ve atrial natriuretic peptide gibi fetal genlerin aktivasyonu sonucu sol ventrikül miyositlerindeki genişleme ile oluşur ve anjiotensin 2 KB'den bağımsız olarak direk olarak hipertrofiyi indükleyebilir [21]. D vit eksikliği RAS'ı aktive ederek SV hipertrofisine neden olduğu gösterilmiştir [22, 23]. Çalışmamızda SVKI hem D vit eksikliği olan hem de non-dipper grupta daha yüksektir ancak D vit düzeyleri ile korele değildir.

46 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde D vit takviyesinin sistolik ve diyastolik KB üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir ve HT özelinde optimum D vit seviyesi bilinmemektedir [24]. Ayrıca tek bir D vit ölçümü uzun dönem düzeyi yansıtmadığı gösterilmiştir [25].

Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardır; kesitsel bir çalışma olması neden-sonuç ilişkilerini değerlendirmemize olanak sağlamamaktadır. Tek merkezli küçük bir hasta popülasyonu ile yapılmıştır. RAS blokeri kullanan hastalar diğer antihipertansif ajan kullananlarla kıyaslanmamıştır. Tek bir D vit ölçümünün uzun dönem sonuçları yansıtmaması yeterli değildir ve son olarak çalışmamızdaki D vit düzeylerinin HT hastaları için olması gereken sınır olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuç olarak, RAS blokeri kullanan hastalarda D vit düzeyleri KB kontrolü ile ilişkilendirilmese de D vit eksikliğinin non-dipper durum ve kardiyak hipertrofi için riski arttırabileceği söylenebilir. HT hastaları için olması gereken optimal D vit düzeyleri ve D vit takviyesinin bu parametreler üzerine etkisini incelemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. Eur J Epidemiol 2013;28:205-221. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9790-2>
2. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens 2020;38:982-1004. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002453>

3. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BJM* 2010;340:142-147. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>
4. Guidelines Subcommittee of The World Health Organization. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
5. Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:633-646. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.04.001>
6. Looker AC, Dawson Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25(OH)Vitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*. 2002;30:771-777. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00692-0](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00692-0)
7. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106:963-968. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.027>
8. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576.
9. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007;20:713-719. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.01.017>
10. Zhao G, Ford ES, Li C, Kris Etherton PM, Etherton TD, Balluz LS. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010;28:1821-1828. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833bc5b4>
11. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol* 2014;29:1-14. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9874-z>
12. Li Y. Vitamin D and vitamin D analogs or derivatives as new anti-hypertensive agents. US20100222307 A1, Patent Application Publication Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/b8/95/50/7e2de3d421f5d4/US20100222307A1.pdf>. Accessed Sep 2, 2010
13. Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, et al. Impact of obesity on incident hypertension independent of weight gain among nonhypertensive Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *J Hypertens* 2012;30:1122-1128. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328352b879>
14. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 2008;207:928-934. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022>
15. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-79. <https://doi.org/10.1001/jama.289.1.76>
16. Adamczak M, Surma S, Wiğcek A. Vitamin D and arterial hypertension: facts and myths. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:57. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01059-9>
17. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.24.6.793>
18. Yilmaz S, Sen F, Ozeke O, et al. The relationship between vitamin D levels and non-dipper hypertension. *Blood Press Monit* 2015;20:330-334. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000146>
19. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
20. Lavie CJ, Patel DA, Milani RV, Ventura HO, Shah S, Gilliland Y. Impact of echocardiographic left ventricular geometry on clinical prognosis *Prog Cardiovasc Dis* 2014;57:3-9. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.05.003>
21. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807303390507>
22. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res* 2014;114:379-393. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301241>
23. Al Ishaq RK, Kubatka P, Brozmanova M, Gazdikova K, Caprnda M, Büsselberg D. Health implication of vitamin D on the cardiovascular and the renal system. *Arch Physiol Biochem* 2021;127:195-209. <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1628064>
24. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 2015;175:745-754. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0237>
25. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008;52:847-855. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114991>

**Etik kurul onayı:** Çalışma protokolü, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.01.2013 tarih ve 2013-8 sayılı yazı ile etik kurul onayı almıştır.

**Finansal destek:** Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 15.08.2013 tarih ve 2013TPF014 nolu kararı ile desteklenmiştir.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

H.T. ve S.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.A. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.A. tarafından yapılmıştır. Makalenin tartışma bölümü S.A. ve İ.B. tarafından yazılmış, H.T. tarafından gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

## Sedanter, sağlıklı, genç erkek bireylerde akut tüm vücut titreşim egzersizinin serum irisin seviyelerine etkileri

*The effects of acute whole-body vibration exercise on serum irisin levels in sedentary, healthy, young males*

Mukaddes Mergen Dalyanoğlu, Emine Kılıç Toprak, Fatma Ünver, Yasin Özdemir, Ebru Tekin, Z. Melek Bor Küçükataçay

Gönderilme tarihi:12.04.2022

Kabul tarihi:25.04.2022

### Öz

**Amaç:** Tüm vücut titreşim egzersizi, titreşimli bir platform üzerinde statik ve dinamik egzersizlerin yapılabildiği, performansı arttırmak için kullanılan egzersiz modelidir. İrisinin, egzersiz etkisiyle salınan, beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşümünü sağlayarak enerji harcanmasını arttıran bir miyokin olduğu bildirilmiştir. Önceki çalışmalarda, farklı egzersiz türlerinin serum irisin seviyelerinde yaptığı etkiler araştırılmış olmakla birlikte, sedanter, sağlıklı, genç erkek bireylerde tüm vücut titreşim egzersizinin serum irisin seviyeleri üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, tek seans uygulanan tüm vücut titreşim egzersizi protokolünü takiben olası serum irisin konsantrasyonu değişikliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza 12 sağlıklı, sedanter erkek birey dahil edilmiştir (ort yaş 21±2,67, beden kitle indeksi 25,37±2,01 kg/m<sup>2</sup>). Egzersiz programı, titreşimli bir platform (Power Plate) üzerinde yapılan 9 tane egzersizden oluşmaktadır. Bireylerden egzersiz öncesi ve hemen sonrası alınan venöz kan örneklerinde, ELISA yöntemi ile serum irisin konsantrasyonu ölçülmüştür. İstatistiksel analiz için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmış, p≤0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Tüm vücut titreşim egzersizinin serum irisin seviyeleri üzerine etkileri incelendiğinde; egzersizden sonra istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış bulunmuştur (egzersiz öncesi 14,31±1,48 pg/mL ve egzersiz sonrası 15,36±1,08 pg/mL; p=0,05). Nabız ve hematokritin tüm vücut titreşim egzersizine cevaben istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığı (sırasıyla p=0,011 ve p=0,036), kan glikozunun ise azaldığı gözlenmiştir (p=0,005).

**Sonuç:** Sedanter, sağlıklı, genç erkek bireylerde tek seans tüm vücut titreşim egzersizi programı sonrası serum irisin seviyelerinin akut olarak artması, irisinin enerji harcanmasında olumlu katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tüm vücut titreşim egzersizi, irisin, FNDC5.

Mergen Dalyanoğlu M, Kılıç Toprak E, Ünver F, Özdemir Y, Tekin E, Bor Küçükataçay ZM. Sedanter, sağlıklı, genç erkek bireylerde akut tüm vücut titreşim egzersizinin serum irisin seviyelerine etkileri. Pam Tıp Derg 2022;15:521-529.

### Abstract

**Purpose:** Whole-body vibration exercise is an exercise model used to increase performance, in which static and dynamic exercises can be performed on a vibrating platform. It has been reported that irisin is a myokine that is released by the effect of exercise and increases energy expenditure by transforming white adipose tissue into brown adipose tissue. Although the effects of different exercise types on serum irisin levels have been investigated in previous studies, the effects of whole-body vibration exercise on serum irisin levels in sedentary healthy young male individuals is still unknown. In this study, it was aimed to investigate possible serum irisin concentration changes following a single bout of whole-body vibration exercise protocol.

**Materials and methods:** Our study included 12 healthy sedentary male individuals (mean age 21±2.67, mean body mass index 25.37±2.01 kg/m<sup>2</sup>). The exercise training program consists of 9 exercises performed on a vibrating platform (Power Plate). Serum irisin concentration in venous blood samples was measured by ELISA method obtained from individuals before and immediately after exercise. Wilcoxon signed rank test was used for statistical analysis, and p≤0.05 values were considered statistically significant.

**Results:** When the effects of whole-body vibration exercise on serum irisin levels were examined; statistically significant increase was found after exercise (before exercise 14.31±1.48 pg/mL and after exercise 15.36±1.08

Mukaddes Mergen Dalyanoğlu, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Denizli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Denizli, Türkiye, e-posta: mmergendalyanolu@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5862-7792) (Sorumlu Yazar)

Emine Kılıç Toprak, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ektoprak@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-8795-0185)

Fatma Ünver, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli, Türkiye, e-posta: funver@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-3100-0818)

Yasin Özdemir, Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dryasin.yo@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7562-0744)

Ebru Tekin, Öğr. Gör. Balıkesir Üniversitesi Bigadiç Meslek Yüksekokulu, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Balıkesir, Türkiye, e-posta: ebrutekin123@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6984-1110)

Z. Melek Bor Küçükataçay, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: mbor@pau.edu.tr (https://orcid.org/0000-0002-9336-0205)

pg/mL respectively;  $p=0.05$ ). Heart rate and hematocrit increased significantly ( $p=0.011$  and  $p=0.036$ , respectively) in response to whole-body vibration exercise, while blood glucose decreased ( $p=0.005$ ).

**Conclusion:** The acute increase in serum irisin levels after a single bout of whole-body vibration exercise program in sedentary healthy young male individuals shows that irisin may contribute to energy expenditure positively.

**Key words:** Whole-body vibration exercise, irisin, FNDC5.

Mergen Dalyanoğlu M, Kılıç Toprak E, Ünver F, Özdemir Y, Tekin E, Bor Küçükkatay ZM. The effects of acute whole-body vibration exercise on serum irisin levels in sedentary, healthy, young males. Pam Med J 2022;15:521-529.

## Giriş

Son zamanlarda kas dokusu fizyolojik ve metabolik yolları düzenleyen, miyokin olarak adlandırılan çeşitli sitokinlerin salgılandığı bir endokrin organ olarak tanımlanmıştır [1]. Miyokinlerin keşfiyle kas dokusu ayrıca bilgi ileten ve metabolizmayı değiştirmek için yağ, karaciğer ve pankreas da dahil olmak üzere diğer dokularla etkileşime giren bir hormon kaynağı olarak da işlev görmektedir [2].

İrisinin, 112 amino asitten oluşan, glikoprotein yapıda, otokrin, parakrin ve endokrin etkili bir hormon olduğu ve yapısının insan ve farelerde %100 benzer olduğu bildirilmiştir. Fibronektin tip III domain 5 olarak adlandırılan FNDC5 membran proteininin proteolitik ürününe irisin adı verilmiştir. FNDC5 ayrıca, fibronektin tip III tekrarlarını içeren protein 2 (FRCP2) ve Pep olarak da adlandırılmaktadır [3]. İrisin reseptörünün araştırıldığı bir çalışmada irisinin, integrinlerin  $\alpha V$  sınıfının proteinlerine bağlandığı gösterilmiş ve irisin ile  $\alpha V/\beta 5$  integrin arasında etkileşimli yüzeyler tanımlanmıştır [4].

İrisin, Boström ve ark. [5] tarafından, egzersiz sırasında iskelet kasından, peroksisom proliferatör reseptör gama koaktivatör-1 $\alpha$ 'nın (PGC-1 $\alpha$ ) ekspresyonuna yanıt olarak salgılanan, dolaşıma salındığında termojenik bir faktör olan uncoupling protein-1'in (UCP-1) ekspresyonuna yol açarak [5, 6] beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine neden olan termojenik bir miyokin olarak tanımlanmıştır. Kahverengi yağ dokusu, depolanan enerjiyi ısı üretmek amacıyla katabolize ettiği için; irisinin, enerji harcanmasını sağlayan sinyal hormonu olarak hareket ettiği öne sürülmüştür [5]. İrisindeki artış, oksijen tüketimini artırır, glikoz toleransını [6] ve insülin duyarlılığını geliştirir ve kilo kaybını kolaylaştırır [7]. İrisinin termojenik kapasitesi, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların tedavisi için kullanılabilir [8].

Tüm vücut titreşim egzersizi (TVTE), sinüzoidal salınımlarla hareket eden titreşimli bir pilatform üzerinde statik ve dinamik egzersizlerin yapılabildiği [9], düşük genlik ve frekanslı mekanik uyarım kullanan orta yoğunlukta bir egzersiz modelidir [8]. TVTE, sporcularda, sedanter bireylerde ve obezlerde kan glikoz ve yağ seviyelerini iyileştirerek kardiyovasküler sistem ve solunum fonksiyonlarını ayrıca kas kuvvetini, kemik mineral yoğunluğunu, dengeyi ve koordinasyonu arttırmak için geçerli bir egzersiz protokolü olarak kabul edilmektedir [10, 11]. Osteoporoz, sarkopeni ve metabolik sendromun tedavisindeki terapötik etkilerinden [8] dolayı çalışmamızda tüm vücut titreşim egzersizi protokolü uygulanmıştır.

Egzersize yanıt olarak irisin seviyelerinin akut olarak [2, 7, 12-14] ve kronik egzersizden 1 gün sonra toparlanma döneminde arttığı [15-18] bildirilmiştir. Egzersiz sonrası FNDC5 seviyelerinde de artışın gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur [2, 19]. Öte yandan, kronik egzersize yanıt olarak irisin ve FNDC5 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir [2, 13, 20, 21]. Egzersizin irisin ve FNDC5 seviyelerini etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır [7, 13, 22, 23]. Veriler arasındaki uyumsuzluklar, deneklerin yaşı, cinsiyeti, sedanter veya sporcu olmaları, yapılan egzersizlerin akut veya kronik olması, uygulanan egzersizin tipi, şiddeti ve süresi arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Tüm vücut titreşim egzersizinin irisin seviyeleri üzerine etkisini inceleyen çalışma oldukça azdır. Bu çalışmalarda da sedanter, sağlıklı, genç kadınlarda akut tüm vücut titreşim egzersizi sonrası artan irisin seviyeleri gözlemlenmiştir [8]. Hastanede yatan, yaşlı, stabil KOAH hastalarının tüm vücut titreşim egzersizi ile yapılan rehabilitasyon çalışmaları sonucunda irisin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir [9]. Yaşlı, dişi sıçanlarda inme sonrası yapılan tüm vücut titreşim egzersizi sonucunda irisin seviyelerinde artış gözlemlenmiştir [24].

Günümüze kadar yapılan literatür taraması sonucunda erkek bireylerde tek seans tüm vücut titreşim egzersizinin serum irisin seviyeleri üzerindeki akut etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut araştırma kapsamında sedanter, sağlıklı, genç erkek bireylere uygulanan tek seans tüm vücut titreşim egzersizinin serum irisin seviyesi, kan glikozu, hematokrit, nabız, kan basıncı üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve yöntem

Çalışma protokolü, 1975 Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarına uygundur. Deneysel işlemlerin onayı, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından sağlanmıştır. Çalışma protokolünün potansiyel riskleri ve faydaları hakkında ayrıntılı yazılı ve sözlü açıklama yapıldıktan sonra deneklerin her birinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

### Denekler

Çalışmaya sistemik hastalığı olmayan, düzenli ilaç kullanmayan, çalışmamızdan en az 6 ay öncesinde herhangi bir vücut direnç antrenmanına katılmamış olan sedanter, 18-27 yaş aralığında, boy ortalamaları  $174,25 \pm 5,5$  cm ve vücut ağırlığı ortalamaları  $79,21 \pm 14,87$  kg olan, Pamukkale Üniversitesi Denizli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'na devam eden 12 tane gönüllü, sağlıklı erkek öğrenci alınmıştır. Deneklerden çalışma süresince sigara ve alkol kullanmamaları istenmiştir. Deneklerin egzersiz öncesi bazal değerleri kontrol olarak kullanılmıştır. Ayrıca bir kontrol grubu oluşturulmamıştır.

### Egzersiz protokolü

Egzersiz eğitim programı, 35 Hz frekansında titreşimli Power Plate pilatformu üzerinde sırasıyla; *push up*, *squat*, *sağ plank*, *sumo squat*, *sol plank*, *sağ lunge*, *triceps dip*, *sol lunge*, *shoulder press* olmak üzere 9 tane egzersizden oluşmaktadır (Power Plate pilatformu). Egzersizler tüm deneklere aynı hafta içinde Pamukkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Performans Laboratuvarı'nda uygulanmıştır. Denekler, egzersiz öncesi 5 dk koşu ile serbest ısınma yapmışlardır. Egzersizlerin her biri 60 sn olarak uygulanmış, egzersiz süresince metronom ile 2 sn konsantrik 2 sn eksantrik faz tamamlanarak, 15 tekrar yaptırılmıştır.

Egzersizler arasında 30 sn dinlenme verilmiş ve toplamda yaklaşık 13 dk olan tek seans uygulanmıştır.

### Vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi

Boy uzunluğu stadiometre ile ölçülmüştür. Vücut kompozisyon analizatörü (TANITA Corporation of America, BC-480MA) kullanılarak bireylerin BMH (kcal), vücut ağırlığı (kg), beden kitle indeksi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), vücut yağ kütlesi (kg), vücut yağ yüzdesi (%), kas kütlesi (kg), kemik kütlesi (kg), toplam vücut sıvı miktarı (kg) ölçümleri yapılmıştır. Bel ve kalça çevresi aynı kişi tarafından ölçülmüştür. Ölçüm yapmadan önce ayakların bulunduğu çelik skala nemli bir bezle silinerek iletkenliği artırılmıştır [25].

### Nabız ölçümü

Ölçüm öncesinde denek oturur pozisyonda 15 dk kadar dinlendirilmiştir. Ölçümü yapacak olan kişinin sağ elinin işaret, orta ve yüzük parmakları deneğin sol el bileğinin başparmağına yakın tarafındaki radial arter üzerine hafif baskı yaparak yerleştirilmiş ve dakikadaki kalp atış sayısı kaydedilmiştir.

### Kan basıncı ölçümü

Denek oturur pozisyonda kol kalp hizasında iken oskültasyon yöntemi ile brakial arterden manuel olarak ölçülmüştür. Ölçümden en az 30 dakika öncesine kadar denekler çay ve kahve içmemiş ve ölçüm öncesi 15 dakika dinlenmişlerdir. Manşon antekubital fossanın 2-3 cm kadar üstüne bağlanmış stetoskobun diyaframı a. brachialis üzerine yerleştirilmiştir. Hava verilmiş ve sonrasında saniyede 1-3 mmHg düşürülerek basınç sesleri dinlenmeye başlanmıştır. İlk ses duyulduğu andaki basınç sistolik basınç olarak, seslerin kaybolduğu andaki basınç diastolik basınç olarak kaydedilmiştir.

### Venöz kan örneklerinin toplanması

Deneklerden tüm vücut titreşim egzersiz protokolü öncesi ve hemen sonrası yaklaşık 10 mL venöz kan alınmış hızlıca Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD. Laboratuvarı'na gönderilmiştir. İrisin ölçümleri için alınan kan örnekleri 1000 g'de 15 dakika  $+4^{\circ}\text{C}$ 'de santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri analiz edilene kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

## Hematokrit ölçümü

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD. Laboratuvarı'nda mikrohematokrit tüpüne alınan kan örnekleri 3260 rpm'de 5 dakika santrifüj işlemine tabi tutularak yapılmıştır.

## Kan glikozu ölçümleri

Kan glikozu, egzersiz salonunda, egzersiz öncesi ve sonrası parmak ucundan lanset yardımıyla alınan kandan cihaz (On-Call Advanced) yardımıyla ölçülmüştür.

## Serum İrisin düzeylerinin ELISA yöntemi ile ölçümü

İrisin seviyeleri, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD. Laboratuvarı'nda insan iris ELISA kiti (Elabscience, ABD, algılama aralığı 15,63-1000pg/mL ve duyarlılığı 9,38pg/mL) kullanarak ölçülmüştür. Bu kit, sandviç ELISA prensibi ile çalışır. Bu kitle sağlanan mikro ELISA plakası, insan irisine özgü bir monoklonal antikorla önceden kaplanmıştır. Örnekler ve standartlar mikro ELISA plaka kuyularına eklenmiş ve örneklerde iris mevcutsa bu spesifik antikora bağlanmıştır. Bağlanmamış herhangi bir maddeyi yıkayarak uzaklaştırdıktan sonra, kuyulara insan irisine özgü biyotinlenmiş poliklonal saptama antikorunu ilave edilmiş ve inkübe edilmiştir. Herhangi bir bağlanmamış antikor-biyotin reaktifini çıkarmak için yıkamanın ardından, kuyulara Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı ilave edilmiş ve tekrar inkübe edilmiştir. Serbest bileşenler yani bağlanmayanlar yıkayarak uzaklaştırılmış ardından kuyulara substrat solüsyonu ilave edilmiştir. İlk aşamada bağlanan iris miktarıyla orantılı olarak yalnızca insan irisini, biyotinlenmiş saptama antikorunu ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucukların rengi mavi görünmüştür. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılmış ve renk sarıya dönmüştür.

Optik yoğunluk (OY), 450 nm dalga boyunda, spektrofotometrik olarak (Thermo Fisher Scientific, ABD) ölçülmüştür. OY değeri, insan iris konsantrasyonu ile orantılıdır. Örneklerin OY'si standart eğriyle karşılaştırılarak örneklerdeki iris konsantrasyonu hesaplanmıştır.

## İstatistiksel analiz

İlişkili gruplar arasındaki farkın büyük bir etki büyüklüğüne ( $dz=0,9$ ) sahip olacağı göz önüne alındığında, çalışmadan önce bir güç analizi yapılmıştır. Buna göre çalışmaya 10 denek dahil edildiğinde %95 güven düzeyi ile %80 güç elde edileceği hesaplanmıştır. Bu çalışmaya 12 denek dahil edilmiştir. Sonuçları için %95 güvenle ( $dz=0,79$ ) %79 güce ulaşılmıştır. Veriler SPSS 24.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ( $Ort\pm SS$ ) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.  $P\leq 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmamıza katılan ortalama yaşları  $21\pm 2,67$  olan 12 sağlıklı, sedanter erkek öğrencinin beden kitle indeksi  $25,37\pm 2,01$  kg/m<sup>2</sup> olarak ölçülmüş ve tüm vücut kompozisyonlarının değerleri Tablo 1'de sunulmuştur. Egzersiz sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemekle birlikte nabız ve hematokrit değerlerinin egzersiz öncesine göre önemli düzeyde arttığı (sırasıyla  $p=0,011$  ve  $p=0,036$ ) gözlenmiştir. İlaveten serum iris seviyelerinde de egzersizden sonra anlamlı artış bulunmuştur (egzersiz öncesi  $14,31\pm 1,48$  pg/mL ve egzersiz sonrası  $15,36\pm 1,08$  pg/mL;  $p=0,05$ ). Tersine kan glikozu egzersiz sonrası anlamlı olarak azalmıştır ( $p=0,005$ ) (Tablo 2).



**Tablo 1.** Vücut kompozisyonu

	Ort ±SS	Medyan	Min-Max
Yaş	21±2,67	21	18-27
Vücut ağırlığı (kg)	77,9±7,06	76,1	70,3-90,8
Boy (cm)	174,25±5,5	174,5	163-183
Bel çevresi (cm)	84,88±7,62	84	73-97
Kalça çevresi (cm)	98,88±6,49	99	87-108
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	25,37±2,01	24,6	23,2-28,6
Yağ yüzdesi (%)	17,73±4,25	20,2	12,2-22,6
Yağ kütlesi (kg)	13,8±4,09	14,9	9,3-18,4
Sıvı kütlesi (kg)	46,29±3,58	44,7	42,9-53,1
Kas kütlesi (kg)	60,41±4,62	58,4	56-69,2
Kemik kütlesi (kg)	2,81±0,25	2,7	2,6-3,3
BMH (kcal)	1888,14±149,18	1830	1752-2176

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum  
 BKI: Beden Kitle İndeksi BMH (kcal): Bazal Metabolizma Hızı (kilokalori)  
 kg: kilogram, cm: santimetre, %: yüzde

**Tablo 2.** Deneklerin nabız, kan basıncı, kan glikozu, hematokrit, irisin değerleri

	Egzersiz öncesi		Egzersiz sonrası		
	Ort±SS	Medyan Min-Max	Ort±SS	Medyan Min-Max	
İrisin (pg/mL)	14,31±1,48	14,79 10,39-15,59	15,36±1,08	15,56 12,95-16,75	<b>p=0,05*</b> z=-1,961
Hematokrit (%)	47,5±2,64	48 43-51	52±4,29	52 44-58	<b>p=0,036*</b> z= -2,100 <sup>b</sup>
Nabız (atım/dk)	76,78±13,07	72 61-98	94,11±21,79	85 64-132	<b>p=0,011*</b> z= -2,552 <sup>b</sup>
Kan glikozu (mmol/L)	96,9±15,66	97,5 72-114	72±7,41	71 58-82	<b>p=0,005*</b> z=-2,805 <sup>c</sup>
Sistolik kan basıncı	119,7±13,32	120 100-138	117,5±8,58	120 100-130	p=0,553 z= -0,593 <sup>c</sup>
Diyastolik kan basıncı	75,7±7,6	75 65-88	77,1±4,18	80 70-80	p=0,726 z= -0,351 <sup>b</sup>

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, Min-Max: Minimum-Maksimum  
 \*: egzersiz öncesine göre p≤0,05 anlamlı fark

## Tartışma

Sedanter, sağlıklı, genç erkeklerdeki tek seans tüm vücut titreşim egzersizinin serum irisin seviyelerine etkisinin araştırıldığı çalışmamızda 12 bireye, 9 farklı hareketten oluşan egzersiz programı sonrasında serum irisin seviyelerinin akut olarak arttığı gözlenmiştir. Ayrıca kan basıncı değerlerinde anlamlı değişimler olmazken; hematokrit ve nabız istatistiksel olarak önemli düzeyde artmış, öte yandan kan glikozu egzersiz sonrası önemli düzeyde azalmıştır. Egzersiz sırasında, sıvının damarları terk ederek dokular arasına çıkması

sonucu görülen kan volümündeki azalmanın hemokonsantrasyona dolayısıyla hematokrit artışına neden olması [26] bulgularımızdaki hematokrit artışını açıklamaktadır.

İrisinin glikoz homeostazının ana mekanizmalarının çoğuna ayrıntılı katkısı henüz açıklığa kavuşturulmasa da günümüze kadar yapılan çalışmalar, kas, karaciğer ve yağ dokusundaki işlevleri aracılığıyla irisinin normoglisemiye katkısı [27] çalışmamızda egzersiz sonrası kan glikozunun azalmasını açıklayabilir.

İrisin bulgularımız, çoğu literatür bilgisi ile benzerlik göstermiştir. Tsuchiya ve ark'nın [7, 14] yaptığı çalışmalarda; sedanter, sağlıklı, genç erkeklerde yüksek şiddetteki koşu egzersizinden 6 ve 19 saat sonra serum irisin seviyeleri ve tek seans direnç egzersizinden 1 saat sonra plazma irisin seviyeleri akut olarak artmıştır. Açık havada (n=16) ve kapalı mekânda (n=16) tek seans aerobik egzersiz yapan otuz iki sağlıklı erkekte serum irisin konsantrasyonlarında akut artış gözlenmiştir [13]. Ayrıca metabolik sendromu olan ve olmayan sedanter erkek bireylerin arasında farklılık görülmeksizin dolaşımdaki irisinin, yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz, sürekli orta yoğunluklu egzersiz ve direnç egzersizinden hemen sonra akut olarak arttığı ve en fazla irisin artışının, direnç egzersizi sonrası gözlendiği bildirilmiştir [15]. İrisin ile laktat ölçümü yapılan çalışmalarda, egzersize bağlı kan laktat artışının, direnç egzersizi sonrası diğer egzersizlerden önemli ölçüde daha fazla olması, iskelet kasına yönelik daha büyük bir metabolik stresin, irisin salgılanması için etkili bir uyarıcı olabileceğini düşündürmüştür [7, 17]. Sedanter, sağlıklı, genç kadınlarda yapılan çalışmalarda da egzersiz sonucu serum irisin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Torre Saldaña ve ark.'nın [15] 38 katılımcı ile yaptığı bir çalışmada, 2 hafta boyunca haftada 5 gün, eğitmen eşliğinde, 21 dakika süren hafiften orta ve yoğun şiddete doğru koşu bandında yapılan aerobik egzersizden 1 gün sonra serum irisin seviyelerinin arttığı hatta egzersiz şiddeti arttıkça irisin seviyelerinin daha çok yükseldiği gözlenmiştir. Ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde akut tüm vücut titreşim egzersizi sonrası sedanter, sağlıklı, genç kadınlarda serum irisin seviyelerinde anlamlı artış bulunmuştur [8]. Sonuçlarımız tüm vücut titreşim egzersizini takiben serum irisin seviyelerinde artış olduğunu gösteren çalışmaların bulgularını desteklemektedir. Sedanter bireylerde egzersiz sonucu irisin seviyesinin artmasının, egzersiz ile kaslardaki ATP konsantrasyonunun güçlü bir şekilde azalmasından dolayı olabileceği düşünülmüştür [2]. İrisinin, nükleusu uyararak UCP-1 ekspresyonunu artırmasıyla elektron transport sisteminde ATP üretimini azaltarak ve ısı üretimini artırarak etki gösterdiği bildirilmiştir [3]. İrisin konsantrasyonundaki artışın, çok kısa yoğun egzersiz sırasında oksijen eksikliği ve glikolitik hız tarafından uyarıldığı da varsayılabilir [17]. Buna paralel olarak farelere

FNDC 5 eksprese eden adenoviral partiküllerin intravenöz uygulanması sonucu artan UCP-1 mRNA ve dinlenme oksijen tüketimi, egzersizden sonra yükselen irisin konsantrasyonunun dinlenme enerji harcamasını arttırdığını düşündürmüştür [5].

Aktif bireyler ile yapılan çalışmalarda ise, orta ve yüksek düzeyde aktif olan sağlıklı erkek ve kadınlarda maksimum ve orta yoğunluktaki egzersiz sonrası serum irisin seviyeleri akut olarak artarken en fazla irisin artışı maksimum iş yükünden sonra gözlenmiştir [12]. Genç, sağlıklı erkek atletlerde (n=15) dolaşımdaki irisin ve FNDC5 seviyesi, 8 hafta süren haftada 3 gün, aralıklı, 80 m sprint koşu programı tamamlandıktan 30 dakika sonra önemli ölçüde artmıştır [2]. Eaton ve ark'nın [19] çalışmasında da orta derecede aktif, genç, sağlıklı 9 erkek sporcuda günde iki kez 20 gün boyunca yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) programı bitince incelenen iskelet kası (vastus lateralis) örneklerinin FNDC5 mRNA ekspresyonunda; egzersizden hemen sonra ve 3 saatlik toparlanmada artış olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar bu durumun egzersize bağlı kas hasarından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir. Ama daha ileri çalışmalar ile araştırılması önerilmiştir [2].

Bazı veriler, genç insanlarda aerobik egzersiz sonucu FNDC5 gen aktivasyonunu doğrulamamıştır [21]. Sedanter, genç erkeklerde tek seans dayanıklılık egzersizinden sonra plazma irisin seviyelerinin değişmediği bildirilmiştir [7]. Bu sonuçların intramüsküler ATP seviyelerinin değişmemesinden dolayı olabileceği düşünülmüştür [2].

Bazı çalışmalarda da egzersiz sonrası serum irisin seviyelerinin azaldığı dikkat çekmektedir. Sağlıklı, genç, yirmi erkek sporcunun katıldığı; 10 bireyin haftada 5 gün, günde bir kez, 10 bireyin ise antrenmanlar arasında 1 saat dinlenme olan, günde iki kez, iki günde bir olmak üzere toplamda 4 hafta süren sprint egzersizinden 2 gün sonra her iki grupta da serum irisin konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir [28]. İrisin değerindeki azalmaya, irisin reseptörünün artan duyarlılığı neden olabilir diye düşünülmüş ve böylece egzersizin neden olduğu fizyolojik adaptasyon, beraberinde artmış adenosin trifosfat (ATP) üretimi nedeniyle enerjinin dağılmasında rol

oynayan UCP-1'in azalmasına neden olabilir [28]. Ancak yine de egzersizin irisin duyarlılığı üzerindeki etkisinin açıklanması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. İrisin üretiminin iskelet miyositleri, adipositler, kardiyomiyositler ve serebellumun purkinje hücreleri gibi birden fazla kaynak tarafından sağlandığını ve irisinin diğer sitokinler ve hormonlarla (örneğin, IL-6, BDNF, adiponektin) etkileşimde olduğu da ileri sürülmüştür [14]. Bu faktörler, egzersizden sonra irisin konsantrasyonundaki düşüşü kısmen açıklayabilir.

Kronik egzersiz sonrası irisin seviyelerinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Sekiz haftalık sürede Tabata protokolünü uygulayan HIIT antrenman grubunun (n=15) egzersiz bitiminden 1 gün sonra, kan irisin konsantrasyonunda anlamlı artış olduğu bildirilmiştir [17]. Askeri eğitim ortamındaki 39 sağlıklı erkeğin, 8 hafta süren egzersiz eğitiminin bitiminden sonraki gün irisin salgılanmasının arttığı gözlenmiştir [16]. Jedrychowski ve ark.'nın [18] çalışmasında sağlıklı erkek bireylerin katıldığı 12 hafta süren yüksek yoğunlukta aerobik egzersizin ertesi günü plazma irisin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir .

Literatürdeki çelişkili sonuçlar yaş, cinsiyet gibi biyolojik farklılıklardan veya egzersiz türü ve yoğunluğundaki farklılıklardan [7, 8] veya efordan sonra kan örneklerinin alınma zamanı arasındaki farklılıklardan; kaynaklanıyor olabileceği gibi irisin salgısının mevsimsel değişimlerden etkilenebilmesi nedeniyle araştırmanın yapıldığı mevsimin de sonuçları etkileyebileceği bildirilmiştir [17].

Jedrychowski ve ark. [18] çalışmalarında irisini saptama yöntemlerinin farklılığından dolayı irisin seviyelerinin farklı ölçülebileceğini bildirmektedir. İrisini saptayamayan araştırmalara atfen; örnek hazırlanırken kullanılan enzimlerin veya proteomların veya metodların çok düşük düzeylerde bulunan irisinin kaybına sebep olarak irisinin ölçülememesi ile sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir. Jandova ve ark. [29] kandan irisin ölçümünde kullanılan ticari ELISA kitlerindeki poliklonal antikorlarla (pAb'ler), insan ve hayvan serumlarındaki spesifik olmayan proteinlerin çapraz reaksiyona girerek hatalı ölçümler yapılabileceğini belirtmişlerdir. Bu yayında, egzersizin kan irisin seviyesine etkisi üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği meta-analize

göre; antrenmanın türü ne olursa olsun egzersiz etkisiyle irisin artışının istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu bildirilmiştir [29].

Sonuç olarak bulgularımız sedanter, sağlıklı, genç erkek bireylerde uygulanan tek seans tüm vücut titreşim egzersizinden hemen sonra serum irisin seviyelerinin akut olarak arttığını göstermektedir. Bu çalışmada kronik titreşim egzersizinin irisin seviyelerine etkisinin değerlendirilmemesi araştırmanın limitasyonlarından biridir. Bu araştırma konu ile ilgili bir ön çalışma olarak sayılabilir. Gelecekte irisinin metabolizma üzerindeki fizyolojik etkilerini değerlendirmek için fiziksel aktif, sedanter, hatta engelli bireylerden oluşan farklı cinsiyet ve yaş gruplarını kapsayacak şekilde daha geniş örneklem boyutları ile çeşitli antrenman düzeyinde ve zamana bağlı değişimleri inceleyen hassas ölçümler ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:457-465. <https://doi:10.1038/nrendo.2012.49>
2. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61:1725-1738. <https://doi:10.1016/j.metabol.2012.09.002>
3. İnci A ve Ünübol Aypak S. İrisin ve metabolik etkileri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin* 2016;11:15-21. <https://doi:10.5336/endocrin.2016-49995>
4. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha$ V integrin receptors. *Cell* 2018;175:1756-1768.e17. <https://doi:10.1016/j.cell.2018.10.025>
5. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-468. <https://doi:10.1038/nature10777>
6. Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014;63:514-25. <https://doi:10.2337/db13-1106>
7. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism* 2015;64:1042-1050. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.010>

8. Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism* 2014;63:918-921. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.04.001>
9. Greulich T, Nell C, Koepke J, et al. Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. *BMC Pulmonary Medicine* 2014;14:60. <http://doi:10.1186/1471-2466-14-60>
10. Huh JY, Siopi A, Mougios V, Park KH, Mantzoros CS. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:453-457. <https://doi:10.1210/jc.2014-2416>
11. Colaizzi G, Cinti S, Colucci S, Grano M. Irisin and musculoskeletal health. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1402:5-9. <https://doi:10.1111/nyas.13345>
12. Daskalopoulou SS, Cooke AB, Gomez YH, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects. *European Journal of Endocrinology* 2014;171:343-352. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0204>
13. Özbay S, Ulupınar S, Şebin E, Altınkaynak K. Acute and chronic effects of aerobic exercise on serum irisin, adiponin, and cholesterol levels in the winter season: indoor training versus outdoor training. *Chin J Physiol* 2020;63:21-26. [http://dx.doi.org/10.4103/CJP.CJP\\_84\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/CJP.CJP_84_19)
14. Tsuchiya Y, Ando D, Goto K, Kiuchi M, Yamakita M, Koyama K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J Exp Med* 2014;233:135-140. <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.233.135>
15. Torre Saldaña VA, Gómez Sámano MÁ, Gómez Pérez FJ, et al. Fasting insulin and alanine amino transferase, but not fgf21, were independent parameters related with irisin increment after intensive aerobic exercising. *Rev Invest Clin* 2019;71:133-140. <http://dx.doi.org/10.24875/RIC.18002764>
16. Jawzal KH, Alkass SY, Hassan AB, Abdulah DM. The effectiveness of military physical exercise on irisin concentrations and oxidative stress among male healthy volunteers. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2020;41:20200007. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0007>
17. Murawska Ciałowicz E, Wolanski P, Zuwała Jagiello J, et al. Effect of HIIT with tabata protocol on serum irisin, physical performance, and body composition in men. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:3589. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17103589>
18. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab* 2015;22:734-740. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001>
19. Eaton M, Granata C, Barry J, Safdar A, Bishop D, Little JP. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle. *J Sport Health Sci* 2018;7:191-196. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2017.01.003>
20. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4899-4907. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2373>
21. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012;488:E9-11. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11364>
22. Fernandez del Valle M, Short MJ, Chung E, et al. Effects of high-intensity resistance training on circulating levels of irisin in healthy adults: a randomized controlled trial. *Asian J Sports Med* 2018;9:e13025. <http://dx.doi.org/10.5812/asjms.13025>
23. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 2013;8:e73680. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073680>
24. Huberman MA, d'Adesky ND, Niazi QB, Perez Pinzon MA, Bramlett HM, Raval AP. Irisin-associated neuroprotective and rehabilitative strategies for stroke. *NeuroMolecular Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s12017-021-08666-y>
25. Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K, Matsuo Y, Tatara K. Associations of body mass index and percentage body fat by bioelectrical impedance analysis with cardiovascular risk factors in Japanese male office workers. *Ind Health* 2000;38:273-279. <https://doi.org/10.2486/indhealth.38.273>
26. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:324-337. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.221>
27. Komka Z, Szilágyi B, Molnár D, et al. High-resolution dynamics of hemodilution after exercise-related hemoconcentration. *Int J Sports Physiol Perform* 2022;17:576-585. <https://doi.org/10.1123/ijsp.2021-0133>
28. Tsuchiya Y, Ijichi T, Goto K. Effect of sprint training on resting serum irisin concentration - Sprint training once daily vs. twice every other day. *Metabolism* 2016;65:492-495. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.006>
29. Jandova T, Buendía Romero A, Polanska H, et al. Long-term effect of exercise on irisin blood levels-systematic review and meta-analysis. *Healthcare* 2021;9:1438. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111438>

**Teşekkür** Çalışmamıza katılan deneklerimize teşekkür ederiz.

**Etik kurul onayı:** Deneysel işlemler için, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/01/2019 tarih ve 60116787-020/1935 sayılı yazısı ile onay alınmıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

M.M.D. ve E.K.T. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. M.M.D. ve E.K.T. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini M.M.D. ve E.K.T. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü M.M.D., E.K.T. tarafından yazılmış, F.Ü., Y.Ö., E.T., Z.M.B.K. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamışlardır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## Evaluation of pediatric patients with Human Herpes Virus-6 and/or Human Herpes Virus-7 detected in cerebrospinal fluid: a single center experience

*Beyin omurilik sıvısında Human Herpes Virus-6 ve/veya Human Herpes Virus-7 saptanan çocuk hastaların değerlendirilmesi-tek merkez deneyimi*

Dicle Şener Okur, Ümran Pota, Olcay Güngör, Sedef Zeliha Öner

Gönderilme tarihi:17.04.2022

Kabul tarihi:13.05.2022

### Abstract

**Purpose:** Human Herpes Virus-6, is a common cause of febrile seizures in infancy and has been associated with meningitis in this age group. Human Herpes Virus-7, may also cause meningitis in children. The role and frequency of HHV-6 and HHV-7 in children's central nervous system diseases is unclear and is an area of ongoing research. In our study, we aimed to contribute to the literature about effects of Human Herpes Virus-6 and Human Herpes Virus-7 in central nervous system infections, in children.

**Materials and methods:** A retrospective study was conducted between March 2021 and March 2022. The study included children diagnosed with central nervous system infection and those found to have Human Herpes Virus-6 and or Human Herpes Virus-7 in their cerebrospinal fluid by multiplex real-time polymerase chain reaction.

**Results:** In our study, 86 children were hospitalized with the diagnoses of central nervous system infection. We detected Human Herpes Virus-6 and/or Human Herpes Virus-7 in cerebrospinal fluid in 12 (13.9%) children. When the patients were grouped according to their age, 75% were under the age of 2 years. Seizure was the presenting complaint in all patients with Human Herpes Virus-6 and 50% patients with Human Herpes Virus-7. Although the frequency of seizures was lower in the Human Herpes Virus-7, 75% of the seizures in this group were status epilepticus. Cerebral venous thrombosis was observed in 3 patients. All patients with thrombosis were found to be infected with Human Herpes Virus-7.

**Conclusion:** Our study findings show that Human Herpes Virus-6 and Human Herpes Virus-7 may be associated with central nervous system infections and severe neurological diseases in childhood. Our study makes an important contribution to the literature in this respect and shows the need for multicenter prospective studies.

**Key words:** Human Herpes Virus-6, Human Herpes Virus-7, meningitis, children, seizure.

Şener Okur D, Pota U, Gungor O, Oner ZS. Evaluation of pediatric patients with Human Herpes Virus-6 and/or Human Herpes Virus-7 detected in cerebrospinal fluid: a single center Experience. Pam Med J 2022;15:531-538.

### Öz

**Amaç:** Ekzantem subitum'un etiyolojik ajanı Human Herpes Virus-6, bebeklik döneminde ateşli nöbetlerin yaygın bir nedenidir ve bu yaş grubunda menenjit ile ilişkilendirilmiştir. Human Herpes Virus-7'de çocuklarda ekzantem subitum ve ateşli nöbetlerle ilişkili olup menenjite de neden olabilir. Human Herpes Virus-6 ve Human Herpes Virus-7'nin merkezi sinir sistemi hastalıklarındaki rolü ve sıklığı belirsizdir ve devam eden bir araştırma alanıdır. Çalışmamızda Human Herpes Virus-6 ve Human Herpes Virus-7 etkenlerinin çocukluk çağı merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarındaki etkileri konusunda literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza Mart 2021-Mart 2022 tarihlerinde, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu öntanılı ile yatırılan, beyin omurilik sıvılarında polimeraz zincir reaksiyonu ile Human Herpes Virus-6, Human Herpes Virus-7 saptanan çocuk hastalar alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların epidemiyolojik, klinik, laboratuvar bulguları, tedavileri ve prognozları incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamızda toplam 86 çocuk merkezi sinir sistemi enfeksiyonu öntanılı ile yatırıldı. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu öntanılı ile yatırılan çocuklardan 12'sinde (%13,9) beyin omurilik sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu ile Human Herpes Virus-6 ve/veya Human Herpes Virus-7 saptandı. Hastaların 9'u (%75) iki yaş altındaydı. Nöbet Human Herpes Virus-6 ile enfekte olanların tümünde, Human Herpes Virus-7 ile enfekte olanların 4'ünde (%50) başvuru yakınmasıydı. Nöbet sıklığı Human Herpes Virus-7 grubunda daha az olmasında

Dicle Şener Okur, Ass. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Denizli, Turkey, e-mail: diclesen71@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-1170-2185) (Corresponding Author)

Ümran Pota, PhD. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Denizli, Turkey, e-mail: umranpota06@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7749-8420)

Olcay Güngör, Assoc. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Denizli, Turkey, e-mail: drolcaygungor@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8665-6008)

Sedef Zeliha Öner, Ass. Prof. Pamukkale University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Denizli, Turkey, e-mail: tezelsedef@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-9964-2526)

rağmen bu grupta nöbetlerin %75'i status idi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ile 3 hastada serebral venöz tromboz görüldü. Tromboz saptanan hastalarının tümünün Human Herpes Virus-7 ile enfekte olduğu saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Human Herpes Virus-6 ve Human Herpes Virus-7 etkenlerinin çocukluk çağında merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve ağır nörolojik hastalıklar ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çocuklarda Human Herpes Virus-7 ilişkili vaskulopatiler, otoimmün ve otoinflamatuvar süreçler ile ilgili henüz yeterli sayıda veri bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan literatüre önemli bir katkı sağlamakta, çok merkezli ve ileriye yönelik çalışmalar yapılması gerekliliğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Human Herpes Virus-6, Human Herpes Virus-7, menenjit, pediatri, nöbet.

Şener Okur D, Pota Ü, Güngör O, Öner ZS. Beyin omurilik sıvısında Human Herpes Virus-6 ve/veya Human Herpes Virus-7 saptanan çocuk hastaların değerlendirilmesi-tek merkez. Pam Tıp Derg 2022;15:531-538.

## Introduction

The brain parenchyma is surrounded by three membranes: dura mater, arachnoid mater, and pia mater. Infection of the brain parenchyma is called "encephalitis", whereas infection of the meninges is called "meningitis". Infection of both is called "meningoencephalitis". Bacterial meningitis is less common with the use of conjugate vaccines. However, aseptic meningitis is more common, and viruses play a major role. The incidence of viral meningitis ranges from 10 to 20 cases per 100.000 children per year [1-4].

The incidence is highest in infants under 1 year of age. A second peak is seen in children over 5 years of age [3, 4]. In temperate climates, most cases occur in summer and autumn [5-7].

All members of the Herpesviridae family can cause viral meningitis; however, herpes simplex viruses are classically associated with neurological infection. Human herpes virus-6 (HHV-6) is a member of the Herpesviridae family. HHV-6 infects most children in the first 2 years of life [4, 5]. Primary HHV-6 infection often presents as a febrile illness without rash. Sometimes the rash occurs typically immediately after the fever has subsided. HHV-6, the etiologic agent of roseola or exanthema subitum, is a common cause of febrile seizures in infancy and has been associated with meningitis in this age group [8, 9].

Human herpes virus-7 (HHV-7), which is also associated with exanthema subitum and febrile seizures in infancy, may also cause meningitis in children. However, HHV-7 infection is usually asymptomatic. Infection with HHV-7 usually occurs in childhood but peaks at a later age than infection with HHV-6, usually around 3 years of age [10, 11]. An association between HHV-7 and febrile seizures is reported [9-11].

The role and frequency of HHV-6 and HHV-7 in children's central nervous system (CNS) diseases is unclear and an area of ongoing research.

In our study, we investigated the epidemiology and the course of CNS infection due to HHV-6 and/or HHV-7 in children followed up between March 2021 and March 2022. We aimed to contribute to the literature about roles and effects of HHV-6 and HHV-7 in CNS infections, in children, with the light of the findings of our study.

## Materials and methods

A retrospective study was conducted at the Pamukkale University Faculty of Medicine Department Pediatric Infectious Diseases and Pediatric Neurology between March 2021 and March 2022. The study included children diagnosed and hospitalized with CNS infection and those found to have HHV-6 and or HHV-7 in their cerebrospinal fluid (CSF) by multiplex real-time polymerase chain reaction (PCR) (FTD Neuro9, Fast Track Diagnostics, Lüksemburg) method.

This study was approved by Medical Ethics Committee, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Pamukkale University Faculty of Medicine and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent to participate in the study was obtained from the patients enrolled or their parents.

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 software (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation) was used for performing chi-square test, Student's *t*-test, and Mann-Whitney *U*-test;  $p < 0.05$  was considered to indicate a significant difference.



## Results

In our study, 86 children were hospitalized with the diagnoses of CNS infection in Pamukkale University Faculty of Medicine, Pediatric Infectious Diseases and Pediatric Neurology services. Of these eighty-six patients, 15 had viral meningitis. Multiplex real-time PCR detected HHV-6 (n=4, 4.6%) and/or HHV-7 (n=8, 9.3%) in CSF in 12 (13.9%) children hospitalised with the diagnosis of CNS infection.

### Demographic features

The study included 5 (41.7%) girls and 7 (58.3%) boys, with a mean age of 39.5±56.1 months (median age, 13 months; range, 1-192 months). When the patients were grouped

according to their age, 9 (75%) were under the age of 2 years, and 6 of them were 1 year old or younger (Table 1). One of the other 3 children was 16 years old (Table 1). The mean age of the patients with HHV-6 in CSF was 8.9±5.9 months (median, 8.9 months; range, 1-14 months), and the mean age of patients with HHV-7 was 54.8±64.2 months (median, 19.5 months; range, 11-192 months). No statistically significant difference was found between the children with HHV-6 and HHV-7 in terms of gender ( $p=0.58$ ) and age ( $p=0.19$ ). When the seasonal distribution of the patients was examined, 8 (66.7%) were hospitalised in January-February, 3 (25%) in October-November, and 1 in May (Table 1).

**Table 1.** Summary of Cases

No of Cases	Age (mo)	Sex	Season	HHV type	CNS symptoms	Cranial MRI
1	14	G	Winter	HHV-6	Seizure, unconsciousness,	Normal
2	84	B	Winter	HHV-7	Headache	Cerebral ven thrombosis
3	11	B	Autumn	HHV-7	Seizure	Normal
4	9	G	Autumn	HHV-6	Seizure	Normal
5	1	B	Winter	HHV-6	Seizure, unconsciousness	-
6	192	G	Autumn	HHV-7	Headache	Normal
7	16	G	Spring	HHV-7	Unconsciousness	Normal
8	12	B	Winter	HHV-6	Seizure	Normal
9	23	B	Winter	HHV-7	Seizure (status), unconsciousness	Cerebral ven thrombosis
10	88	B	Winter	HHV-7	Headache, unconsciousness	Cerebral ven thrombosis
11	12	G	Winter	HHV-7	Seizure (status), unconsciousness	Normal
12	12	B	Winter	HHV-7	Seizure (status), unconsciousness	Normal

Mo: months, HHV: human herpes virüs, G: girl, B: boy, CNS: central nervous system

### Clinical findings

Among the complaints of children, fever was reported in all patients. Headache was reported in 3 (25%), vomiting in 5 (41.2%), convulsions in 8 (66.7%), and unconsciousness in 7 (58.3%) patients. The mean number of days with fever was 2.75±1.8 (median, 2; range, 1-7) days.

When patients were grouped according to HHV types, headache was reported in 3 (37.5%) patients with HHV-7. Seizure was the presenting complaint in all patients with HHV-6 and 4 (50%) patients with HHV-7. Although the frequency of seizures was lower in the HHV-7 group, 75% of the seizures in this group were

status epilepticus. Status epilepticus was not observed in patients with HHV-6.

Physical examination revealed fever in all patients, nuchal rigidity in 9 (75%) patients, and altered consciousness in 7 (58.3%) patients. In addition, 1 patient had fontanel bulge and pulsation, 1 had exudative crypt in the tonsils, and 1 had swelling and limitation of movement in the right knee. Fontanel bulge and pulsation was accepted as a significant and positive examination finding for meningitis because it was accompanied by fever, projectile vomiting, seizure, restlessness, and nuchal rigidity, and no other condition was found to explain.

The mean body temperature, of the patients were  $38.8 \pm 0.5$  (median, 39; range 38-39.5)°C.

### Laboratory and radiological findings

When the complete blood count tests of the patients included in the study were examined, 8 (66.7%) had leucocytosis, none of them had leukopenia, platelet values were within normal ranges in all, 9 (75%) were anaemic, mean hemoglobin values were  $11.3 \pm 1.2$  (median, 11.2; range 9.2-13.4) g/dL, respectively. The mean CRP level was  $65.2 \pm 92.3$  (median, 5.1; 0.2-212) mg/L, and it was elevated in 7 (58.3%) patients.

In CSF examinations obtained by lumbar puncture, 70 leukocytes per  $\text{mm}^3$  were seen in 1 patient, and no cells were seen in the others. Four patients (33.3%) had high CSF protein, and none of the patients had CSF glucose lower than 50% of the serum glucose value. Mean CSF protein was  $0.75 \pm 1.25$  (median, 0.28; 0.11-4.42) g/L, mean CSF glucose was  $66.3 \pm 16.2$  (median, 60; 46-92) mg/dL. There was no growth in the CSF culture of any patient, and no bacteria were detected by PCR. BOS PCR analysis of children included in our study detected HHV-7 in 8 patients (66.7%) and HHV-6 in 4 patients (33.3%).

In order to detect other foci that may accompany meningitis that may cause fever in patients younger than two years of age, and to exclude vasculopathy and autoinflammatory conditions that may involve lungs in 3 children older than two years of age, chest radiographs were taken for all patients. Chest radiographs of all patients were normal.

Cranial MRI was performed in 2 of our patients because of severe headache, in 3 patients because they had focal seizures, and in 6 patients because of unconsciousness. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) was performed in all but 1 patient, and cerebral venous thrombosis was observed in 3 (27.2%) patients. All patients with thrombosis were found to be infected with HHV-7. The frequency of cerebral vein thrombosis in patients with HHV-7 was 37.5%.

### Treatment and prognosis

During the follow-up, 4 patients needed intensive unit care. These patients were followed

up in the intensive care unit for an average of  $6.25 \pm 3.95$  (median, 5; range 3-15) days. HHV-6 was found in 1 (25%), and HHV-7 was found in 3 (75%) of those who needed intensive care. The mean hospital stay of the patients included in the study was  $9.83 \pm 8.94$  (median, 8.5; range, 3-35) days.

The mean hospital stay was  $6.25 \pm 5.85$  (median, 3.5; range, 3-15) days in patients with HHV-6 and  $11.63 \pm 9.99$  (median, 9; range, 3-35) days in patients with HHV-7, and no statistically significant difference was observed ( $p=0.35$ ). Ganciclovir was administered to a patient with sepsis and a 1-month-old patient with a history of prematurity whose seizures could not be stopped.

Other patients did not receive antiviral treatment. In the follow-up, 1 patient with exudative tonsillitis was evaluated as having HHV-7 meningitis and PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) attack, and 1 patient with swelling in the right knee and limitation of movement was evaluated as having HHV-7 meningitis and oligoarticular JIA (juvenile idiopathic arthritis) attack. LMWH (low molecular weight heparin) was started in patients with cerebral vein thrombosis on cranial MRI, and their thrombosis regressed in the follow-up. No patient died, and all patients were discharged without sequelae.

### Discussion

The rate of detection of HHV-6 and/or HHV-7 in the CSF of children hospitalised in our centre with diagnoses of CNS infection was 13.9%, which was similar to the frequency reported in the literature [11, 12]. Although it varies according to season, geography, and age, the frequency of HHV-6 and/or HHV-7 in CNS infections is reported to be between 14% and 17% in the literature [11, 12]. Of the patients included in our study and followed up during our study, 4.6% were infected only with HHV-6 and 9.3% with only HHV-7. These two agents were not detected together in any patient. The rate of detection of HHV-6 in the CSF of children is reported in the range of 0.3-32% in the presence of sepsis, seizures, and neurological findings with fever and in the range of 3.3-4.2% in the presence of meningitis [11-25]. HHV-7 is a rare aetiological agent in CNS infections in children, the rate of detection in CSF varies between

1% and 14.8%, and its incidence increases especially with increasing age [11, 12, 16, 22, 25-35].

The mean age of the patients included in our study was  $39.5 \pm 56.1$  months (median, 13 months; range, 1-192 months), and 75% of them were under 2 years of age, similar to the age of patients reported in the literature. There was no statistically significant difference in age between children with HHV-6 and HHV-7 ( $p=0.19$ ). However, the mean age and median age of patients with HHV-7 were higher than those in patients with HHV-6. The median age of children with CNS infection and HHV-7 detected in the CSF are reported to be higher than those in patients with HHV-6 [12, 24, 28, 36, 37]. In addition, the detection of HHV-7 in 3 children older than the others brings to mind that HHV-7 reactivation may have developed in these children. It has been reported in the literature that reactivation of HHV-7 is seen rather than primary infection in adults [11, 12, 16, 22, 24-37].

Contrary to what is reported, most of our patients were hospitalized during the winter months. Cases of meningitis caused by HHV-7 and/or HHV-6 are reported in spring and summer months, and those of HHV-6 in the autumn months [38].

Regarding the clinical findings of our patients, complaints and examination findings were not different from those reported in the literature. However, the absence of febrile status epilepticus (FSE) in patients with HHV-6 differed what is reported in the literature. HHV-6 is also reported as an important causative factor of FSE, and in one study it was responsible for 32% of all FSE cases [11-25].

When laboratory findings were examined, leucocytosis was more common than leukopenia, and the mean CRP value was high, which is expected in bacterial infections and not in viral infections. In addition, the frequency of detection of thrombosis in the cerebral veins in our patients infected with HHV-7 was different what is reported in the literature in terms of HHV-7-related vasculopathies in the paediatric age group [26, 39, 40]. The detection of HHV-7 in CSF PCR in all patients with cerebral thrombosis was another important finding. While HHV-7-related cerebral vasculopathies

are reported in adults, there is not enough data in children [26, 32, 29-40]. Our study makes an important contribution to the literature in this respect.

In CSF examinations obtained by lumbar puncture, 70 leukocytes per  $\text{mm}^3$  were seen in 1 patient, and no cells were seen in the others. In viral meningitis, the leukocyte count in CSF is usually found to be between 10-500 cells/ $\text{mm}^3$ . However, increased leucocyte counts cannot be seen in CSF in meningitis caused by enteroviruses, parechoviruses and rarely human herpes viruses especially early in the course of infection [41-43]. In addition, the small number of leukocytes in the CSF of our patients may have been lysed until the microscopic examination.

HHV-7-infected patients needed intensive care more frequently, and these patients stayed longer, but not significantly, in the hospital than patients infected with HHV-6. These findings suggest that HHV-7 causes more severe disease and CNS involvement. Primary infection of HHV-7 at a young age is reported to often cause mild symptoms and clinical pictures, but if it is diagnosed at an older age, it causes severe neurological pictures such as encephalitis and encephalopathy [11, 12, 16, 22, 24-37].

The development of a PFAPA attack in one of our patients infected with HHV-7 and the development of an oligoarticular JIA attack in another patient raises the possibility that this virus may also be associated with autoimmune and autoinflammatory processes. HHV-7-related autoimmune vasculopathies and events are also mentioned in the literature [12, 24, 26, 31, 32, 39-40]. Our study contributes to the literature in terms of raising awareness about HHV-7-related vasculopathies and autoimmune processes and highlights the need for multicentre and prospective studies.

The main limitation of our study is the low number of patients with HHV-6 and/or HHV-7 detected in the CSF. However, when the pre-pandemic two-year period and the 1-year pandemic period before our study were compared, CSF was obtained from a total of 165 children, and HHV-6 and/or HHV-7 were detected by PCR in only 12 of 165 CSF samples. It was determined that these 12 patients were those included our study. Another important

limitation is the retrospective analysis of the cases. Therefore, a prospective multicentre study is necessary.

In conclusion, our study findings show that HHV-6 and HHV-7 can cause CNS infections and severe neurological diseases in childhood. The frequency of HHV-7 and the severity of its neurological findings increase with age. Although HHV-6 is an important cause of FSE, HHV-7 can also result in the same picture. HHV-7 should also be considered in the etiology of children presenting with FSE.

There is not enough data on HHV-7-related vasculopathies and autoimmune and autoinflammatory processes in children. Our study makes an important contribution to the literature in this respect and shows the need for multicentre prospective studies.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

1. Michos AG, Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou C, et al. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS One* 2007;2:674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000674>
2. Martin NG, Iro MA, Sadarangani M, Goldacre R, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admissions for viral meningitis in children in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1279-1287. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30201-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30201-8)
3. Hviid A, Melbye M. The epidemiology of viral meningitis hospitalization in childhood *Epidemiology* 2007;18:695. <https://doi.org/10.1097/ede.0b013e3181567d31>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:761-764. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5232a1.htm>. Accessed August 15, 2003
5. Nigrovic LE. Aseptic meningitis *Handb Clin Neurol* 2013;112:1153-1156. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00035-0>
6. Bronstein DE, Glaser CA. Aseptic meningitis and viral meningitis. In: Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 8th, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotes PJ (Eds), Elsevier, Philadelphia 2019:355.
7. Cassady K, Gnann JW, Whitley RJ. Viral infections of the central nervous system. In: *Therapy of Infectious Diseases*, Baddour L, Gorbach S (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2003:237.
8. Abedi GR, Watson JT, Nix WA, Oberste MS, Gerber SI. Enterovirus and Parechovirus Surveillance - United States, 2014-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:515-518. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6718a2>
9. Rotbart HA. Viral meningitis and the aseptic meningitis syndrome. In: *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed, Scheld MW, Durack WR (Eds), Lippincott Raven, Philadelphia 1997:23.
10. Caserta MT, Hall CB. Human Herpes-6. In: *Infections of the Central Nervous System*, 2nd ed, Scheld MW, Durack WR (Eds), Lippincott Raven, Philadelphia 1997:129.
11. Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, et al. Invasion by human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 of the central nervous system in patients with neurological signs and symptoms. *Arch Dis Child* 2000;83:170-171. <https://doi.org/10.1136/adc.83.2.170>
12. Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, Miller E, Ross EM. Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2005;90:619-623. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.062216>
13. Ansari A, Li S, Abzug MJ, Weinberg A. Human herpesviruses 6 and 7 and central nervous system infection in children. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1450-1454. <https://doi.org/10.3201/eid1008.030788>
14. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, McIntyre K, Long C, Costanzo M, Dewhurst S, Insel R, Epstein LG. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J Infect Dis* 1994;170:1586-1589. <https://doi.org/10.1093/infdis/170.6.1586>
15. Kondo K, Nagafuji H, Hata A, Tomomori C, Yamanishi K. Association of human herpesvirus 6 infection of the central nervous system with recurrence of febrile convulsions. *J Infect Dis* 1993;167:1197-1200. <https://doi.org/10.1093/infdis/167.5.1197>
16. Torigoe S, Koide W, Yamada M, Miyashiro E, Tanaka Taya K, Yamanishi K. Human herpesvirus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr* 1996;129:301-305. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70259-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70259-7)
17. Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, et al. Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann Neurol* 1993;33:597-603. <https://doi.org/10.1002/ana.410330607>
18. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children: a prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;331:432-438. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>

19. Kleines M, Scheithauer S, Schiefer J, Häusler M. Clinical application of viral cerebrospinal fluid PCR testing for diagnosis of central nervous system disorders: a retrospective 11-year experience. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;80:207-215. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.07.010>
20. Messacar K, Breazeale G, Wei Q, Robinson CC, Dominguez SR. Epidemiology and clinical characteristics of infants with human parechovirus or human herpes virus-6 detected in cerebrospinal fluid tested for enterovirus or herpes simplex virus. *J Med Virol* 2015;87:829-835. <https://doi.org/10.1002/jmv.24119>
21. Wada K, Mizoguchi S, Ito Y, et al. Multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of herpes simplex virus, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7. *Microbiol Immunol* 2009;53:22-29. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2008.00090.x>
22. Säll O, Thulin Hedberg S, Neander M, et al. Etiology of central nervous system infections in a rural area of nepal using molecular approaches. *Am J Trop Med Hyg* 2019;101:253-259. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0434>
23. Huang LM, Lee CY, Lee PI, Chen JM, Wang PJ. Meningitis caused by human herpesvirus-6. *Arch Dis Child* 1991;66:1443-1444. <https://doi.org/10.1136/adc.66.12.1443>
24. Epstein LG, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2012;53:1481-1488. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03542.x>
25. Parisi SG, Basso M, Del Vecchio C, et al. Virological testing of cerebrospinal fluid in children aged less than 14 years with a suspected central nervous system infection: a retrospective study on 304 consecutive children from January 2012 to May 2015. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20:588-596. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.002>
26. Schwartz KL, Richardson SE, Ward KN, et al. Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease. *Pediatrics* 2014;133:1541-1547. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3344>
27. Van der Berg JS, van Zeiji JH, Rotteveel JJ, Melchers WJ, Gabreels FJ, Galama JM. Neuroinvasion by human herpesvirus type 7 in a case of exanthem subitum with severe neurologic manifestations. *Neurology* 1999;52:1077-1079. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.5.1077>
28. Caserta MT, Hall CB, Schnabel K, Long CE, D'Heron N. Primary human herpesvirus 7 infection: a comparison of human herpesvirus 7 and human herpesvirus 6 infection in children. *J Pediatr* 1998;133:386-389. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70275-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70275-6)
29. Teach SJ, Wallace HL, Evans MJ, Duffner PK, Hay J, Faden HS. Human herpesviruses types 6 and 7 and febrile seizures. *Pediatr Neurol* 1999;21:699-703. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(99\)00068-5](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(99)00068-5)
30. Pohl Koppe A, Blay M, Jager G, Weiss M. Human herpes virus type 7 DNA in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system diseases. *Eur J Pediatr* 2001;160:351-358. <https://doi.org/10.1007/s004310100732>
31. Corral Í, Sainz de la Maza S, Rodríguez M, Kawiorski MM, López Martínez MJ, Galán JC. Molecular detection of human herpesvirus 7 DNA in cerebrospinal fluid from adult patients with neurological disorders. *J Neurovirol* 2018;24:333-338. <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0618-4>
32. Ward KN. The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 infections in the immunocompetent. *J Clin Virol* 2005;32:183-193. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.11.008>
33. Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 1994;125:1-5. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70113-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70113-x)
34. Torigoe S, Kumamoto T, Koide W, Taya K, Yamanishi K. Clinical manifestations associated with human herpesvirus 7 infection. *Arch Dis Child* 1995;72:518-519. <https://doi.org/10.1136/adc.72.6.518>
35. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-327. <https://doi.org/10.1086/589747>
36. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med* 1994;331:432-438. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>
37. Agut H, Bonnafous P, Gautheret Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiol Spectr* 2016;4:DMIH2-0007-2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015>
38. Zeytinoğlu A, Erensoy S, Sertöz R, et al. Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında viral etiyolojinin İzmir'de bir üniversite hastanesinin yedi yıllık verileri üzerinden değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2017;51:127-135. <https://doi.org/10.5578/mb.53825>
39. Gray PE, O'Brien TA, Wagle M, et al. Cerebral vasculitis in X-Linked lymphoproliferative disease cured by matched unrelated cord blood transplant. *J Clin Immunol* 2015;35:604-609. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0194-9>

40. Steining J, Rossmann R, Geier CB, et al. Case report: meningoencephalitis with thrombotic occlusive vasculopathy in a young ebv-naive boy is associated with a novel *SH2D1A* mutation. *Front Immunol* 2021;12:747738. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747738>
41. Simko JP, Caliendo AM, Hogle K, Versalovic J. Differences in laboratory findings for cerebrospinal fluid specimens obtained from patients with meningitis or encephalitis due to herpes simplex virus (HSV) documented by detection of HSV DNA. *Clin Infect Dis* 2002;35:414-419. <https://doi.org/10.1086/341979>
42. de Crom SC, van Furth MA, Peeters MF, Rossen JWA, Obihara CC. Characteristics of pediatric patients with enterovirus meningitis and no cerebral fluid pleocytosis. *Eur J Pediatr* 2012;171:795-800. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1626-z>
43. Yun KW, Choi EH, Cheon DS, et al. Enteroviral meningitis without pleocytosis in children. *Arch Dis Child* 2012;97:874-878. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-301884>

#### **Ethics approval and consent to participate**

This study was approved by the Medical Ethics Committee, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Pamukkale University Faculty of Medicine (date of approval 08/02/2022 and 03 approval number)

#### **Author contributions**

Conceptualization: D.S.O.; investigation: D.S.O., Ü.P., S.Z.Ö.; methodology: D.S.O.; project administration: D.S.O., Ü.P.; writing-original draft: D.S.O., Ü.P.; treatment: D.S.O., O.G., Ü.P. In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version.

## Investigation of neuraminidase 1 gene association in Henoch-Schönlein Purpura (HSP) with renal involvement

*Henoch Schönlein purpura vaskülitinde nöraminidaz-1 geni ile böbrek tutulumunun ilişkisi*

Nezihe Bilge Yılmaz, Pelin Ertan, Selçuk Yüksel, Nalan Neşe, Gönül Dinç Horasan, Afig Hüseyinov Berdeli

Gönderilme tarihi:11.11.2021

Kabul tarihi:27.05.2022

### Abstract

**Purpose:** HSP is a common small vessel vasculitis. It is the most common cause of non-thrombocytopenic purpura in childhood. The role of genes in etiopathogenesis of the disease, which has not yet been clearly elucidated, is being emphasized. Many genes called sialidases are being studied and it is thought that the NEU1 gene may be particularly important in the etiopathogenesis of HSP. The aim of this study is to investigate the role of the NEU1 gene in the etiopathogenesis of HSP and its relation to renal involvement.

**Materials and methods:** Fifty patients followed in the Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Pediatric Nephrology Department, with the diagnosis of HSP renal involvement were included into the study. For the control group, age and gender matched 50 cases were accepted among the outpatients admitted to Pediatric Department without any chronic diseases. NEU1 gene mutation analysis was performed in blood samples of both patient and control groups by using the Sanger DNA sequencing method.

**Results:** NEU1 genetic mutation was not detected in any HSP patient with renal involvement and control group.

**Conclusion:** In our study, the NEU 1 gene was not found to be associated with HSP nephritis. No changes were detected in the investigated regions of the NEU1 gene.

**Key words:** HSP vasculitis, Nephritis, NEU1 gen, Immunoglobulin A1 (IgA1), nonthrombocytopenic purpura.

Yılmaz NB, Ertan P, Yüksel S, Neşe N, Dinç Horasan G, Berdeli AH. Investigation of neuraminidase 1 gene association in Henoch-Schönlein Purpura (HSP) with renal involvement. Pam Med J 2022;15:539-546.

### Öz

**Amaç:** Henoch-Schönlein Purpura (HSP) yaygın bir küçük damar vaskülitidir. Çocukluk çağında trombositopenik olmayan purpuraların en sık nedenidir. Hastalığın etyopatogenezi henüz net olarak aydınlatılmamış olmakla beraber genlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Sialidazlar adı verilen birçok gen üzerinde çalışılmakta ve nöraminidaz 1 (NEU1) geninin HSP etyopatogeneziinde özellikle önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, NEU1 geninin HSP etyopatogeneziindeki rolünü ve böbrek tutulumu ile ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği'nde HSP böbrek tutulumu tanısı ile takip edilen 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine herhangi bir kronik hastalığı olmayan hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 50 olgu kabul edildi. Hasta ve kontrol gruplarının kan örneklerinde NEU1 gen mutasyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Böbrek tutulumu olan HSP hastalarında ve kontrol grubunda NEU1 genetik mutasyonu saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda NEU1 geninin HSP nefriti ile ilişkisi bulunmamıştır. NEU1 geninin araştırılan bölgelerinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. Daha geniş hasta sayısı ile çalışılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** HSP vaskülit, Nefrit, NEU1 geni, Immunoglobulin A1 (IgA1), trombositopenik olmayan purpura.

Yılmaz NB, Ertan P, Yüksel S, Neşe N, Dinç Horasan G, Berdeli AH. Henoch Schönlein purpura vaskülitinde nöraminidaz-1 geni ile böbrek tutulumunun ilişkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:539-546.

Nezihe Bilge Yılmaz, M.D. Sanliurfa Training and Research Hospital, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Sanliurfa, Turkey, e-mail: nbilge17@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4052-1217)

Pelin Ertan, Prof. Manisa Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Paediatric Nephrology, Manisa, Turkey, e-mail: pelinertan@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1882-5962) (Corresponding Author)

Selçuk Yüksel, Prof. Pamukkale University, School of Medicine, Department of Paediatric Nephrology and Rheumatology, Denizli, Turkey, e-mail: selcukyuksele.nephrology@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-9415-1640)

Nalan Neşe, Prof. Manisa Celal Bayar University, School of Medicine, Department of Pathology, Manisa, Turkey, e-mail: nalannese@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4867-3434)

Gönül Dinç Horasan, Prof. Izmir University of Economics, Medical Faculty, Division of Public Health, Izmir, Turkey, e-mail: gonul.horasan@ieu.edu.tr (https://orcid.org/0000-0001-9999-4102)

Afig Hüseyinov Berdeli, Prof. Ege University, School of Medicine, Molecular Medicine Laboratory, Department of Pediatrics, Izmir, Turkey, e-mail: afigberdeli@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-4791-8367)

## Introduction

HSP is a common small vessel vasculitis. It is the most common cause of non-thrombocytopenic purpura in childhood [1]. The incidence is 14-18/100.000 children per year. It is often characterized by palpable purpura accompanied by abdominal pain and arthritis. About 50% of HSP patients have kidney involvement varies from asymptomatic microscopic haematuria to severe progressive glomerulonephritis [1, 2]. The role of genes in etiopathogenesis of the disease, which has not yet been clearly elucidated, is being emphasized. Many genes called sialidases are being studied and it is thought that the *NEU1* gene may be particularly important in the etiopathogenesis of HSP. Neuraminidase 1 (lysosomal sialidase) is the enzyme responsible for the catalysis of the hydrolysis of terminal sialic acid residues of sialylated glycoconjugates. Loss of this enzyme causes intracellular progressive accumulation of sialylated glycopeptides and oligosaccharides [3-10].

The prognostic factor in HSP is renal involvement. It is thought that the accumulation of IgA in the vascular wall plays a role in the pathogenesis of HSP renal involvement [3-10]. It is known that the cellular lysosomal sialidase *NEU1* gene is responsible for the sialiation of the IgA molecule and that the defect in the sialiation steps causes IgA accumulation in the vessel wall. Therefore, the role of the *NEU1* gene in HSP disease can be elucidated by investigating the nucleotide substitution of *NEU1* gene by the Sanger DNA sequencing method in patients with HSP. Identification of the role of the *NEU1* gene in the etiopathogenesis of HSP and its renal involvement, may light on new approaches, especially in the aspect of early diagnosis and treatment. The aim of this study is to investigate the role of the *NEU1* gene in the etiopathogenesis of HSP and its relation to renal involvement.

## Materials and methods

Among the 80 patients followed in the Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital Paediatric Nephrology Department with the diagnosis of HSP, 50 of them which had renal involvement were included into the study. That was carried out in January 2017 and June 2017. For the control group, age and gender matched 50 cases were accepted among the outpatients

admitted to Paediatric Department without any chronic diseases. *NEU1* gene mutation analysis was performed by the Sanger DNA sequencing method in blood samples of both patient and control groups. The study was approved by the local ethics committee.

Demographic data of patients were evaluated retrospectively. Age, gender, age at diagnosis, clinical findings, family history, recent family history of connective tissue disorders, presence of hypertension, other organ involvements were recorded.

## Genetic studies

The genomic DNA was obtained from 200 µL sample of 1 mL peripheral blood in EDTA anticoagulated tube. DNA was extracted by using an automatic DNA isolation method with magnetic beads (Invitrogen Co. Paisley UK). PCR amplification was performed with primers designed to exons 1-6 of *NEU1* gene and the primers used were listed in Table 1 [11].

PCR amplification was performed in the gradient program on Invitrogen Co. MyGene Gradient Thermal Cycler. The PCR products were purified by enzymatic methods using Exo SAP. Big Dye chemistry sequencing was done after purification of the PCR samples. Purified samples were placed on the ABI 3130XL Genetic Analyzer automatic DNA sequencing device and the nucleotide sequences were read according to the peaks. Nucleotide changes after DNA sequencing were compared with the gene bank (NM\_000434.4) and protein database (NP\_000425.1) reference sequences in the web pages of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

## Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 23.0 software. The normal distribution of variables was examined visually (histogram and probability graphics) and by analytical methods (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk tests). Descriptive statistical methods were used to present demographic and clinical data. Mean, median, standard deviation, and interquartile range (IQR) was calculated for numeric variables. 2x2 tables were compared with Pearson Chi Square and Fisher's Exact Tests. *P*-values below 0.05 were considered statistically significant.



**Table 1.** PCR oligoprimers for 6 exons of genomic sequence of the *NEU1* gene (Ncbi Refseq.gene NG\_008201.1)

---

EXON1F-5'-GCTTAAGGGTGACATCTGCGCTTT-3'
EXON1R-5'-TGGGAGAAAAGAAAAGGGTCCTGTC-3'
EXON2F-5'-AACTCCCCTTCGTGTTCTCTTTC-3'
EXON2R-5'-CAACCAACCCTCTAAGTTCCCCTATC-3'
EXON3F-5'-CTAGCAGAAGGTGGGAAATTAACGG-3'
EXON3R-5'-GAAAGGAGTCCATTTGGGGTATC-3'
EXON4F-5'-ATTTGGGAAGTGGTGGGTTCTCTG-3'
EXON4R-5'-AGTGGTAGTTGTTCTGGTTTCGGG-3'
EXON5F-5'-AGATGTTCCCTACCCATTGACCC-3'
EXON5R-5'-CATGAGGTACCATTGCTGAAGCTC-3'
EXON6F-5'-CATTGTCTTCTTCTCTCCAACCCAGC-3'
EXON6R-5'-GATTTCCCTGGTAAAGGGAAGGTG-3'

---

**Results**

Of the 50 children with HSP renal involvement, 24 male and 26 female patients were included to the study. The mean age of patients was 10.21±3.95. Among the control group, 30 were male and 20 were female. The control group's

mean age was 11.24±4.16. The demographic characteristics of children in our study are listed in Table 2. There was no significant difference between the HSP patients and the control group in terms of age and gender ( $p=0.232$  and  $p=0.201$ , respectively).

**Table 2.** Distribution of groups according to gender and age

---

	Patients (n=50)	Control (n=50)	p value
<b>Gender (M/F)</b>	24/26	30/20	0.232
<b>Age (mean ± SD)</b>	10.21(±3.95)	11.24(±4.16)	0.201

---

SD, standard deviation; M, Male; F, Female

The seasonal distribution of disease in our study is listed as the most common in fall, the second frequent in winter, then summer and spring. 11 (22%) patients were found to have upper respiratory tract infection (URTI). Three (6%) of the patients have familial Mediterranean fever (FMF) in their first-degree relatives. Drug intake history before diagnosis was found 5 (10%) patients. Two of these five patients had antibiotics and three of them had nonsteroidal anti-inflammatory drugs before HSP symptoms (Table 3). 21 (42%) of the patients admitted to our hospital with abdominal pain, 47 (94%) with purpuric rash, 2 (4%) with edema, 16 (32%) with arthralgia and arthritis. In total there were 20 (40%) cases with gastrointestinal involvement and 16 (32%) cases with joint involvement. Hypertension was conducted in 17 (34%) patients.

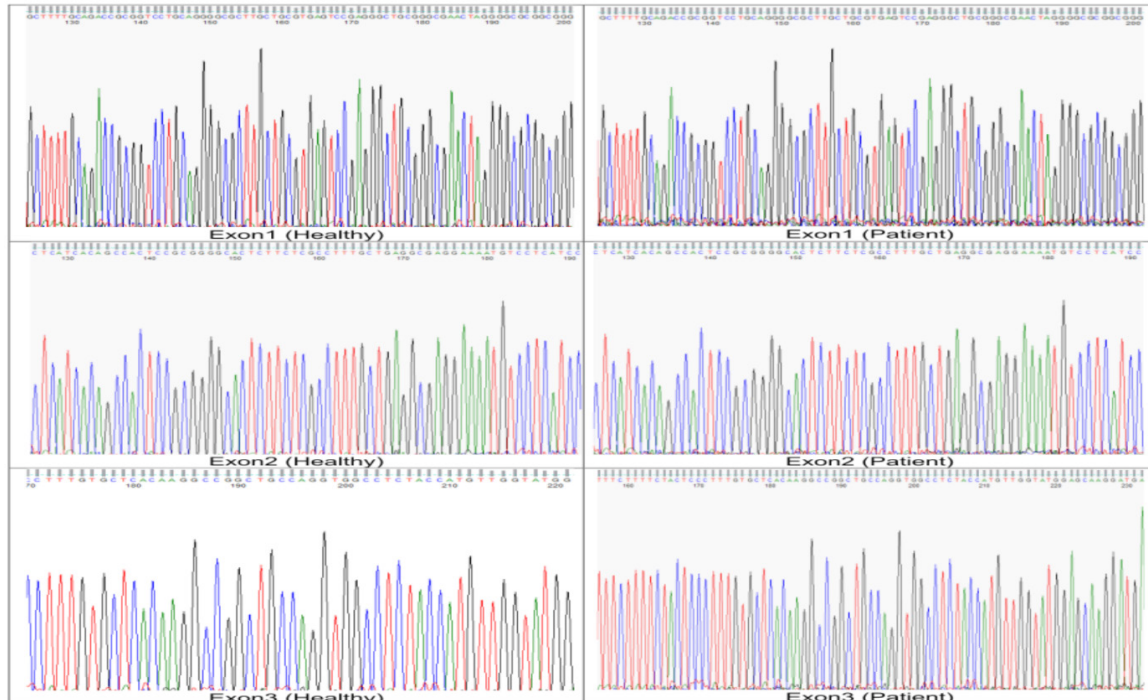
Three (6%) patients and 33 (66%) patients were admitted with macroscopic and microscopic haematuria and presented with microscopic haematuria, respectively. There were only two patients (4%) represented as nephrotic syndrome clinic while 33 (66%) had proteinuria. 8 of the patients with nephrotic proteinuria and haematuria had renal biopsy proven Ig A nephritis. 5 of the 20 patients presented with FMF-like symptoms had positive FMF genetics.

After the genetic analysis, *NEU1* genetic mutation was not detected in any of our HSP patient with renal involvement and control group. Direct nucleotide sequencing of the PCR-amplified *NEU1* gene DNA of the control and the patient have been shown in Figures 1, 2.

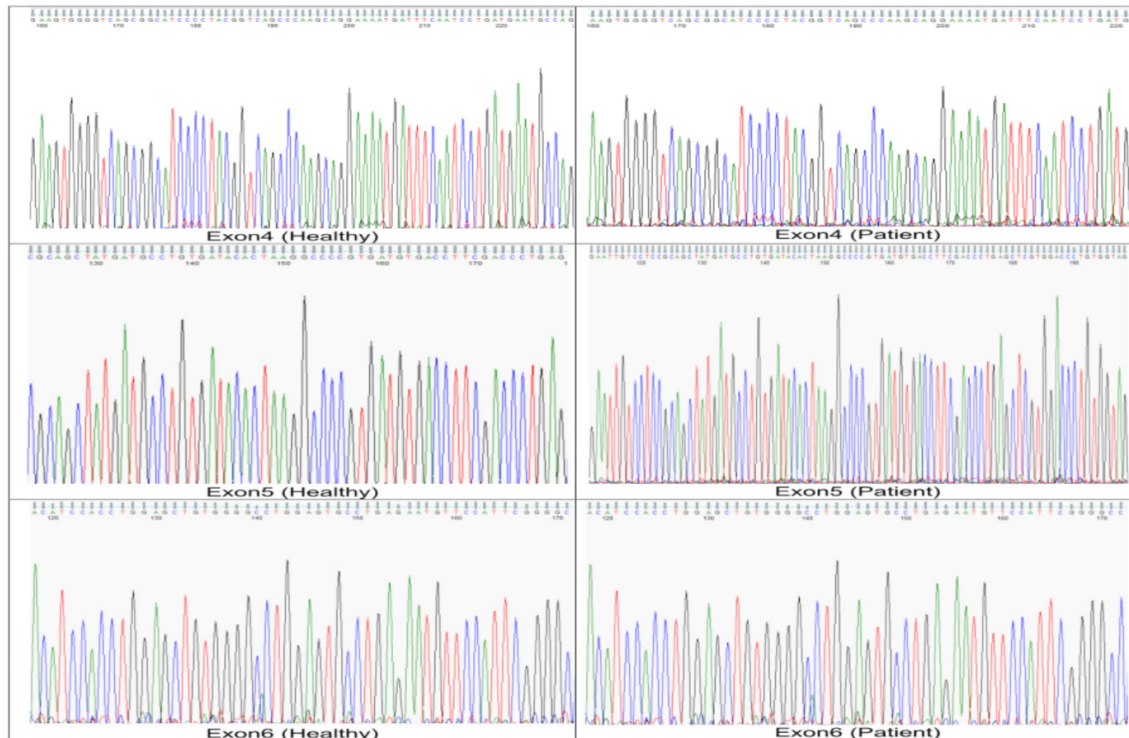
**Table 3.** Patients' demographic data

	Patients (n=50)	%
<b>Season at Diagnosis:</b>		
Spring	10	20
Summer	11	22
Fall	15	30
Winter	14	28
<b>Findings:</b>		
URTI	11	22
Family history of connective tissue disease	3	6
History of medications	5	10
Abdominal pain	21	42
Purpuric rash	47	94
Edema	2	4
Arthralgia/Arthralgia	16	32
Hypertension	17	34
GIS involvement	20	40
Joint involvement	16	32
Hematuria	36	72
Proteinuria	33	66
FMF Mutation	5	10

URTI: Upper respiratory tract infection, GIS: gastrointestinal system, FMF: familial Mediterranean fever



**Figure 1.** Sanger Sequencing Results of NEU1 gene all 1-3 exons in healthy (left) and HSP patients (right)



**Figure 2.** Sanger Sequencing Results of NEU1 gene all 4-6 exons in healthy (left) and HSP patients (right)

### Discussion

HSP is the most common vasculitis in children, usually presents with the symptoms of purpuric rash, arthralgia, abdominal pain, and renal involvement.

Gender in HSP has not been identified as a risk factor in many studies made in different parts of the world and mentioned in the literature. The rates determined in our study are similar to the literature [12-15].

In HSP studies, the disease was seen most often in the spring, but least frequent in summer [12, 15]. The seasonal distribution of disease in our study is listed as the most common in fall, the second frequent in winter, then summer and spring. Differences in outcomes with respect to literature are attributed to regional and climatic differences. The more frequent occurrence of the disease in the spring and winter may be related to the presence of more URTI in these months and because it is shown that infections in the aetiology of HSP are triggering factors.

Studies done regarding HSP in Turkey show that URTI plays role as triggering factors of up to 70% [16], Chen et al. [12] found 47.4% URTI in history of the patients. In this study, 78% of

the patients were found to have no URTI, this finding can be explained with infection story limitation time up to 15 days and that the region we were in is in the temperate climate zone.

In a study with 131 patients, FMF was detected in only one affected sibling [17]. HSP nephritis was detected in just one brother of patients in a serial of 88 HSP patients diagnosed with nephritis [18, 19]. However, there is also one study in which three brothers affected in the same family are presented [19]. In these publications, the family story is negative in terms of other connective tissue diseases.

One of the factors known to be involved in the pathogenesis of the disease is the drug intake ratio. It was found as 10% in our patients before diagnosis and was lower than the literature [12, 15, 16]. No other etiologic factor was detected when evaluating other patients with no history of infection or drug intake.

Renal involvement tends to be more frequent and carries a worse prognosis. We included cases with renal involvement into our study. Among the whole our cases renal involvement ratio was 62.5%. Calvo Rio et al. [15] found 41.2% of patients, Chen et al. [12] found 54.2% of patients, Tabel et al. [13] found

21.6% of patients Donmez et al. [16] found 32.8% of patients, and De Almeida et al. [20] found that there was kidney involvement in 49% of patients. The rate of kidney involvement in our study is at the upper limit according to the literature. This may be related to the fact that our hospital is a district hospital with tertiary health care institution and that the patient group is selected from patients who are being followed in the paediatric nephrology clinic.

HSP nephritis is a polygenic and multifactorial disorder [21]. Since HSP nephritis is the result of glycosylation disorder that occurs in the IgA1 molecule, changes in genes that control glycosylation of this molecule may affect susceptibility to these diseases [22, 23]. Previous studies have identified several candidate genes that may cause HSP nephritis susceptibility. Within these genes, HLA gene family, T-cell receptors, genes involved in the renin-angiotensin system, and several inflammatory factor genes have been identified as candidate genes that may cause immunoglobulin A nephropathy (IgAN) susceptibility [24, 25]. In a study by López Mejías et al. [26], no association was found between *PTPN22* and *CSK* genes with HSP. Yu et al. [27] have shown that chemokines play an important role in the pathogenesis of HSP. *MCP1 / CCL2* gene polymorphism may be associated with HSP. It is observed that *RANTES / CCL5* gene polymorphism may be related to the severity of HSP disease and renal involvement [27]. In a study by Xu et al. [28], no association was found between *IFN gamma* gene polymorphism +874 (A / T) and HSP [28]. Wang et al. [29] found that the TNF- $\alpha$ -308GA genotype could be associated with increased renal involvement in children with HSP. Zeng et al. [25] have shown that *VEGF-634G/C* gene polymorphism may be associated with HSP renal involvement [28]. In a study conducted by Nalbantoglu et al. [30], *ACE I / D* polymorphism was found to be significantly associated with HSP in Turkey.

Evidence suggests that abnormal glycosylation of the IgA1 molecule hinge region plays an important role in the pathogenesis of HSP nephritis [21]. Many studies have shown that lysosomal sialidase plays a role in sialic acid destruction [18, 19, 22, 23, 31]. It is known that a wide variety of mutations in the sialidase-gene

*NEU1* is caused by sialidosis, an autosomal recessive disease group [22].

Studies conducted by Li et al. [32, 33] in 2007 showed that polymorphisms in the *ST6GALNAC2* and *NEU1* genes, which play a role in IgA1 sialiation, may cause IgAN susceptibility and SNP detection was performed in the nucleotide sequences of *ST6GALNAC2* and *NEU1* genes. It has been shown that the etiopathogenesis of HSP and IgAN diseases is similar, and that the susceptibility to both diseases may be caused by O-glycosylation disorder of the IgA1 molecules in organism [34]. In some studies, investigating the relationship between glycosylation impairment in the IgA1 molecule and susceptibility to IgAN disease, it has been shown that a reduction in the rate of sialiation in IgA1 affects this susceptibility. IgA1 levels in serum of IgAN patients was found to have less sialyl coating in O-glycans than control subjects [35].

Recent studies have shown that sialidases are expressed at different levels in healthy tissues and are rearranged in tumors and focused on the relationship between sialidases and cancers. Although the function of the sialidases on the immune system is not fully understood yet, it is about new investigations of the sialiation reactions in autoimmune diseases, cancer cells, virus-infected cells and healthy cells and its clinical results [36-41].

In our study, the *NEU1* gene was not found to be associated with HSP nephritis. No changes were detected in the investigated regions of the *NEU1* gene.

The limitations of the study can be listed as; the relatively small number of diagnosed patients with the incidence of HSP renal involvement as well as low histopathological evidences. The higher number of related cases may help to drive more conclusive results.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

1. Miller ML, Pachman LM. Vasculitis syndromes: Henoch-Schönlein purpura. in Behrman RE, Kliegman RB, Jensen HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2015:729.

2. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final Classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>
3. Nan X, Carubelli I, Stamatos NM. Sialidase expression in activated human T lymphocytes influences production of IFN-gamma. *J. Leukoc Biol* 2007;81:284-296. <https://doi.org/10.1189/jlb.1105692>
4. Stamatos NM, Liang F, Nan X, et al. Differential expression of endogenous sialidases of human monocytes during cellular differentiation into macrophages. *FEBS J* 2005;272:2545-2556. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2005.04679.x>
5. Liang F, Seyrantepe V, Landry K, et al. Monocyte differentiation up-regulates the expression of the lysosomal sialidase, Neu1, and triggers its targeting to the plasma membrane via major histocompatibility complex class II-positive compartments. *J Biol Chem* 2006;281:27526-27538. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605633200>
6. Amith SR, Jayanth P, Franchuk S, et al. Neu1 desialylation of sialyl alpha-2,3-linked beta-galactosyl residues of TOLL-like receptor 4 is essential for receptor activation and cellular signaling. *Cell Signal* 2010;22:314-324. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.09.038>
7. Miyagi T, Yamaguchi K. Mammalian sialidases: physiological and pathological roles in cellular functions. *Glycobiology* 2012;22:880-896. <https://doi.org/10.1093/glycob/cws057>
8. Ranganath P, Sharma V, Danda S, Nandineni MR, Dalal AB. Novel mutations in the neuraminidase-1 (NEU1) gene in two patients of sialidosis in India. *Indian J Med Res* 2012;136:1048-1050.
9. Bilyy RO, Shkandina T, Tomin A, et al. Macrophages discriminate glycosylation patterns of apoptotic cell-derived microparticles. *J Biol Chem* 2012;287:496-503. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.273144>
10. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
11. Sekijima Y, Nakamura K, Kishida D, et al. Clinical and serial MRI findings of a sialidosis type I patient with a novel missense mutation in the NEU1 gene. *Intern Med* 2013;52:119-124. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.52.8901>
12. Chen O, Zhu XB, Ren P, Wang YB, Sun RP, Wei DE. Henoch Schönlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases. *Afr Health Sci* 2013;13:94-99. <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i1.26>
13. Tabel Y, Callak Inanc F, Gumus Dogan D, Elmas AT. Clinical features of children with Henoch-Schönlein purpura: risk factors associated with renal involvement. *Iran J Kidney Dis* 2012;6:269-274.
14. Watson L, Richardson ARW, Holt RCL, Jones CA, Beresford MW. Henoch Schönlein purpura -- a 5-year review and proposed pathway. *PLoS One* 2012;7:e29512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029512>
15. Calvo Río V, Loricera J, Mata C, et al. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:106-113. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000019>
16. Dönmez O, Sargın Yıldırım N, Durmaz O. Henoch Schönlein purpuralı 137 olgunun 10 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri Dergisi* 2011;9:63-67.
17. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in Children (Schönlein Henoch Syndrome). Review with a follow-up of the renal complications. *Am J Dis Child* 1960;99:833-854. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1960.02070030835021>
18. Scolari F. Familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 1999;12:213-219.
19. Scolari F. Inherited forms of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2003;16:317-320.
20. De Almeida JLJ, Campos LMA, Paim LB, Leone C, Koch VHK, Silva CAA. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of initial prognostic factors. *J Pediatr* 2007;83:259-266. <https://doi.org/10.2223/JPED.1638>
21. Counahan R, Winterborn MH, White RH, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br Med J* 1977;2:11-14. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6078.11>
22. Seyrantepe V, Poupetova H, Froissart R, Zobot MT, Maire I, Pshetzhtsky AV. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat* 2003;22:343-352. <https://doi.org/10.1002/humu.10268>
23. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59:823-834. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.059003823.x>
24. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, El Houchi S, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:41. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-41>
25. Zeng HS, Xiong XY, Chen YY, Luo XP. Gene polymorphism of vascular endothelial growth factor in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009;11:417-421.

26. López Mejías R, Genre F, Remuzgo Martínez S, et al. Role of PTPN22 and CSK gene polymorphisms as predictors of susceptibility and clinical heterogeneity in patients with Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis). *Arthritis Res Ther* 2015;17:286. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0796-x>
27. Yu HH, Liu PH, Yang YH, et al. Chemokine MCP1/CCL2 and RANTES/CCL5 gene polymorphisms influence Henoch-Schönlein purpura susceptibility and severity. *J Formos Med Assoc* 2015;114:347-352. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.12.007>
28. Xu H, Li W, Fu H, Jiang G. Interferon-gamma gene polymorphism +874 (A/T) in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014;13:184-189.
29. Wang JJ, Shi YP, Huang Y, Wu C, Li XC. Association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2013;15:88-90.
30. Nalbantoglu S, Tabel Y, Mir S, Serdaroglu E, Berdeli A. Association between RAS gene polymorphisms (ACE I/D, AGT M235T) and Henoch-Schönlein purpura in a Turkish population. *Dis Markers* 2013;34:23-32. <https://doi.org/10.3233/DMA-2012-120946>
31. He X, Zhao P, Kang S, et al. C1GALT1 polymorphisms are associated with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012;27:1505-1509. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2178-9>
32. Li GS, Zhang H, Lv JC, Shen Y, Wang HY. Variants of C1GALT1 gene are associated with the genetic susceptibility to IgA nephropathy. *Kidney Int* 2007;71:448-453. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002088>
33. Li GS, Zhu L, Zhang H, et al. Variants of the ST6GALNAC2 promoter influence transcriptional activity and contribute to genetic susceptibility to IgA nephropathy. *Hum Mutat* 2007;28:950-957. <https://doi.org/10.1002/humu.20543>
34. Calvino MC, Llorca J, García Porrúa C, Fernández Iglesias JL, Rodríguez Ledo P, González Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20 year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:279-290. <https://doi.org/10.1097/00005792-200109000-00001>
35. Salah S, Rizk S, Lotfy HM, El Houchi S, Marzouk H, Farag Y. MEFV gene mutations in Egyptian children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014;12:41. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-41>
36. Kijimoto Ochiai S, Matsumoto Mizuno T, Kamimura D, et al. Existence of NEU1 sialidase on mouse thymocytes whose natural substrate is CD5. *Glycobiology* 2018;28:306-317. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwy009>
37. Miyagi T, Takahashi K, Yamamoto K, Shiozaki K, Yamaguchi K. Biological and pathological roles of Ganglioside Sialidases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018;156:121-150. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.12.005>
38. Zhang Z, Wuhrer M, Holst S. Serum sialylation changes in cancer. *Glycoconj J* 2018;35:139-160. <https://doi.org/10.1007/s10719-018-9820-0>
39. Forcella M, Mozzi A, Stefanini FM, et al. Dereglulation of sialidases in human normal and tumor tissues. *Cancer Biomark* 2018;21:591-601. <https://doi.org/10.3233/CBM-170548>
40. Suzuki T. Imaging of sialidase activity and its clinical application. *Biol Pharm Bull* 2017;40:2015-2023. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00592>
41. Koskela M, Nihtilä J, Ylinen E, et al. HLA-DQ and HLA-DRB1 alleles associated with Henoch-Schönlein purpura nephritis in Finnish pediatric population: a genome-wide association study. *Pediatr Nephrol* 2021;36:2311-2318. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04955-7>

This study was supported by the Manisa Celal Bayar University Scientific Research Projects Coordination Unit. Project number: 75602888.604.01.01-185/2187.

**Ethics committee approval:** The study was approved by Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine Health Sciences Ethics Committee with the decision dated 23.11.2016 and numbered 20.478.486.382.

#### Contributions of the authors to the article

The authors N.B.Y., P.E., S.Y., G.D.H contributed equally to researching data for the article, discussion of its content, writing and reviewing and/or editing of the manuscript before submission. The author N.N. examined the specimens. The author A.H.B. performed the genetic analysis.

## Does MDR1 promoter methylation affect temozolomide resistance? A clinical study in patients with glioblastoma

### *MDR1 promoter metilasyonu temozolomid direncini etkiler mi? Glioblastomlu hastalarda klinik çalışma*

Yahya Efe Güner, Eyüp Bayatlı, Aslıhan Kurt Kızıldoğan, Derya Gökmen, Veysel Yüksek, Filiz Taşpınar, Bora Tetik, Mehmet Taşpınar, Hasan Çağlar Uğur

Gönderilme tarihi:23.12.2021

Kabul tarihi:21.02.2022

#### Abstract

**Purpose:** The multidrug resistance 1 (MDR1) gene expression and its epigenetic status may be an important factor in the chemotherapeutic resistance of glioblastoma (GB). The aim of this study was to analyze the effect of the MDR1 promoter methylation status on GB tumor tissue related to patient survival, chemotherapy resistance, and recurrence of the disease.

**Materials and methods:** Thirty-six patients underwent surgery for GB at the Neurosurgery Department of Ankara University School of Medicine. The patients' clinical information and the MDR1 methylation status of the tumor tissues were compared to determine the effects on patient survival, chemotherapy resistance, and tumor recurrence.

**Results:** Patients with MDR1 methylated GB had statistically significantly ( $p<0.001$ ) shorter survival times. Early recurrence was detected in 25% of the patients with unmethylated tumor tissues and in 39.3% with hemimethylated tumor tissues.

**Conclusion:** Instead of using the standard chemotherapeutics in all the patients with GB, tissue-specific medications must be chosen while taking into consideration the epigenomic characteristics and expression status of the tumor because of the genetic heterogeneity of GB. This is the first study to show the association between MDR1 promoter methylation and the clinical data of GB in the literature.

**Key words:** Chemotherapeutic resistance, glioblastoma, methylation, multidrug resistance 1.

Guner YE, Bayatli E, Kurt Kizildogan A, Gokmen D, Yuksek V, Taspinar F, Tetik B, Taspinar M, Ugur HC. Does MDR1 promoter methylation affect temozolomide resistance? a clinical study in patients with glioblastoma. Pam Med J 2022;15:547-554.

#### Öz

**Amaç:** Çoklu ilaç direnci 1 (MDR1) gen ekspresyonu ve epigenetik durumu, glioblastomun (GB) kemoterapötik direncinde önemli bir faktör olabilir. Bu çalışmanın amacı, MDR1 promoter metilasyonunun, hastanın sağkalımı, kemoterapi direnci ve hastalığın tekrarlama ile ilgili olarak GB tümör dokusu üzerindeki etkisini analiz etmektir.

**Gereç ve yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı'nda GB tanısı ile ameliyat edilen 36 hastanın verileri incelendi. Hastaların klinik bilgileri ve tümör dokularının MDR1 metilasyon durumu, hastanın sağkalımı, kemoterapi direnci ve tümör nüksü üzerindeki etkilerine yönelik karşılaştırıldı.

**Bulgular:** MDR1'nin metile olduğu GB'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,001$ ) daha kısa sağkalım süreleri saptandı. Metile tümör dokusu olan hastaların %25'inde ve hemimetile tümör dokusu olan hastaların %39,3'ünde erken rekürrens saptandı.

**Sonuç:** GB'li tüm hastalarda standart kemoterapötikleri kullanmak yerine, GB'nin genetik heterojenliği nedeniyle tümörün epigenomik özellikleri ve ekspresyon durumu dikkate alınarak dokuya özgü ilaçlar seçilmelidir. Bu, literatürdeki MDR1 promoter metilasyonu ile GB'nin klinik verileri arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır.

Yahya Efe Güner, Ass. Prof. Instructor, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Yüksek İhtisas University, Ankara, Turkey, e-mail: yahyaefeguner@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-9660-5941>) (Corresponding Author)

Eyüp Bayatlı, M.D. Instructor, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey, e-mail: e.bayatli@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-6246-4247>)

Aslıhan Kurt Kızıldoğan, PhD, Assoc. Prof. Department of Agricultural Biotechnology, Faculty of Agriculture, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey, e-mail: aslihan Kurt@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9323-0993>)

Derya Gökmen, PhD, Assoc. Prof. Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey, e-mail: dgokmen2001@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0001-6266-3035>)

Veysel Yüksek, PhD, Department of Medical Laboratory Techniques, Özalp Regional High School, Yuzuncu Yil University, Van, Turkey, e-mail: veyselyuksek@yyu.edu.tr (<https://orcid.org/0000-0003-0361-2275>)

Filiz Taşpınar, PhD, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Aksaray University, Aksaray, Turkey, e-mail: filizozkaya@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-3780-4021>)

Bora Tetik, MD, Instructor, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Turkey, e-mail: drbora\_tetik@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0001-7696-7785>)

Mehmet Taşpınar, PhD, Prof. Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Aksaray University, Aksaray, Turkey, e-mail: mtaspinar@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-7598-2665>)

Hasan Çağlar Uğur, MD, PhD, Prof. Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey, e-mail: hasanugur2001@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-3728-4599>)

**Anahtar kelimeler:** Kemoterapötik direnç, glioblastoma, metilasyon, çoklu ilaç direnci geni 1.

Güner YE, Bayatlı E, Kurt Kızıdoğan A, Gökmen D, Yüksek V, Taşpınar F, Tetik B, Taşpınar M, Uğur HÇ. MDR1 promoter metilasyonu temozolomid direncini etkiler mi? Glioblastomlu hastalarda klinik çalışma. Pam Tıp Derg 2022;15:547-554.

## Introduction

Glioblastoma (GB) is the most malignant and frequent brain tumor (5/100.000) in adults. GB accounts for 12-15% of all intracranial tumors and 50-60% of astrocytic tumors. Despite the advanced treatments, the mean patient survival from the disease is 14.6 months. Only 10% of patients survive after 2 years [1]. In newly diagnosed GB tumors, environmental factors, life habits, and genetic risk factors cannot be determined substantially.

The current GB treatment is based primarily on maximal surgical excision, followed by chemotherapy and radiotherapy [2, 3]. Moreover, chemotherapy/drug resistance is a major issue in such malignant diseases. The cellular function of adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC) transporter family proteins is an important mechanism that may play a role in GB treatment [4]. ABC transporter family proteins, including P-glycoprotein (P-gp), ABC subfamily B member 1 and multidrug resistance (*MDR1*) pump drugs and toxins into the extracellular space, decreasing the intracellular drug load. Experimental studies on drug transportation have shown that two-sided transfer of P-gp causes a decrease in intracellular drug concentration and an increase in extracellular space drug efflux [5]. Clinically, *MDR1*-related drug resistance forms a well-known MDR mechanism [6]. *MDR1* expression can be changed via different epigenetic mechanisms such as methylation, acetylation, and phosphorylation. In vitro studies have shown that *MDR1* expression plays a role in the mechanism of action of temozolomide (TMZ) in addition to DNA repair mechanisms [7].

In this study, we aimed to investigate the *MDR1* promoter methylation status in patients treated with TMZ and the role of its methylation on survival. No previous studies investigated the likely relationship between *MDR1* promoter methylation and TMZ resistance in GB. This study provides the first assessment of *MDR1* gene promoter methylation in patients with GB.

## Materials and methods

### Study groups

The study was conducted after approval by the Clinical Ethical Committee of Ankara University. The study group consisted of patients with a central nervous system mass pathologically approved as GB who underwent operation between January 2014 and January 2016 in the Ankara University Neurosurgery Department. Written informed consent was obtained from all the patients or their families. None of the patients has received any therapy such as chemotherapy and radiotherapy prior to surgery and sample collection.

Tumor tissues and peripheral blood samples (as a control for each patient) were collected from all patients. Tumor tissue sampling was achieved in a way that did not hinder the pathological analysis. The extent of surgical tumor resection was defined as gross total resection for cases in which the entire tumor was removed; and subtotal resection when a greater portion of the tumor was left. Blood sampling was achieved during preoperative blood examination to avoid any additional invasive procedures.

### Genomic DNA extraction

The tumor tissue sample from the patients was cleaned from the vascular and necrotic regions in the laminar cabin under sterile conditions and then frozen and stored. The tissue and peripheral blood samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  and  $-20^{\circ}\text{C}$  until extraction of genomic DNA, respectively. Genomic DNA was isolated from the primary frozen tumor tissues and peripheral blood samples by using the PureLink Genomic DNA Kit (Life Technologies, K182002) in accordance with the manufacturer's instruction. The purity and amount of obtained genomic DNA were measured with a spectrophotometer according to a 260:280 ratio.



### Bisulfite modification and methylation-specific polymerase chain reactions

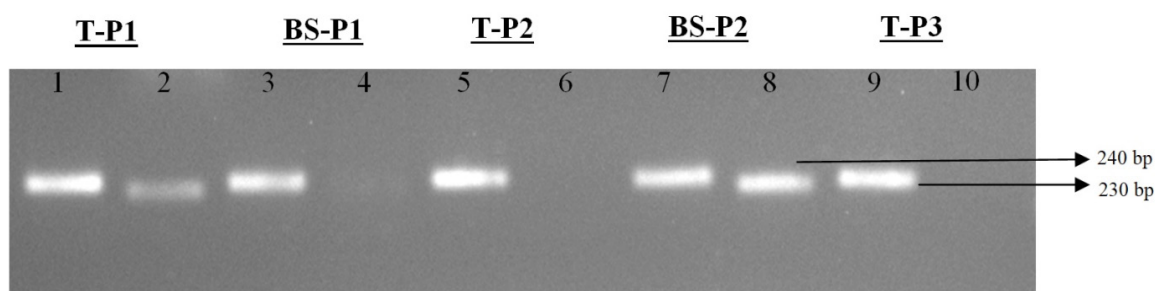
Bisulfate modification was performed with 1- $\mu$ g genomic DNA using a DNA modification kit (EZ DNA Methylation-Gold). Bisulfate modification is based on the presence of a methylated cytosine base on genomic DNA. All methylated cytosine bases are not converted to uracil bases after modification, but methylated cytosines are converted to uracil bases.

To determine the *MDR1* gene methylation in modified DNA, methylation-specific polymerase chain reaction (MS-PCR) was performed using specific primer pairs for the *MDR1* gene. The specific primers for the *MDR1* gene were used to show the methylation status of the *MDR1* gene in PCR. The reaction mix of MS-PCR contained 25- $\mu$ l 2X reaction buffer (Zymo Taq), 0.5- $\mu$ l dNTP (0.25 mM Zymo Taq), 0.4- $\mu$ l forward and reverse primers for U or M status (10  $\mu$ M), 60-ng template DNA, 0.4- $\mu$ l Taq polymerase (5U/ $\mu$ l), and additional dH<sub>2</sub>O up to a 50- $\mu$ l mix reaction volume.

The primers used in the MS-PCR were U-Forward: 5' GGG TGT GGG TTG AGT ATA GTT GTT TT, U-Reverse: 5' CCA ACT TTA CAT ACC CCT ACC TCA CA for unmethylation status, M-Forward: 5' GGG CGT GGG TTG AGT ATA GTC GTT TC, and M-Reverse: 5' CGC TCC TTA AAA CAA CCA CCA AAA CG for methylation status.

The reaction conditions for both primer sets were as follows: initial denaturation at 95°C for 10 min, followed by 40 cycles of denaturation at 95°C for 45 s, annealing at 57.8°C for 45 s, and extension at 72°C for 45 s, and final extension at 72°C for 5 min. The PCR products were visualized on 2% agarose gels and stained with ethidium bromide under ultraviolet light (Figure 1).

The presence of a 240-bp band in the lane marked U indicates an unmethylated *MDR1* gene promoter, while the presence of a 230-bp band in the lanes marked M indicates a methylated *MDR1* gene promoter (Figure 1).



**Figure 1.** The unmethylated band of the *MDR1* gene was detected in the tumor tissue (T) and blood sample (BS) DNA of Patient 1. The methylated band of the *MDR1* gene was detected in the tumor tissue of Patient 1. Patient 2 has a UU status in tumor tissue and UM status in BS. P3 has a UU status in tumor tissue, and no methylation status could be detected in the BS sample. The 240- and 230-bp bands indicate the U and M statuses of the *MDR1* gene promoter, respectively

T: Tumor, P: Patient, BS: Blood sample

### Statistical analyses

The SPSS 11.5 package program was used to evaluate the data obtained in the study. The methylation rates in tumorous tissues and peripheral blood were performed with the McNemar test developed to compare categorical data in the dependent groups. The gene methylation values obtained as continuous measurements were evaluated using a *t* test

for dependent groups (paired *t* test). While the results of the categorical variables were summarized with frequency distributions and proportions, mean  $\pm$  SD and median (range) were used as descriptive statistics for continuous variables. The statistical significance level was selected as  $p < 0.05$  for all comparisons and hypothesis tests.

## Results

Detailed clinical data and *MDR1* methylation results were obtained in 36 patients whose *MDR1* gene methylations were investigated. The mean age of the patients was 55.4±16.8 years (median, 54.5 years (range, 20-82 years)),

and 10 patients were female and 26 were male. The mean follow up was 15.6 months (range, 8-24 months). The mean survival of all the patients was 476±61 days. Table 1 presents the demographic and clinical data of the study population.

**Table 1.** Major clinical data of the patients included in our study

	All patients (n=36)
<b>Age at diagnosis, years</b>	
Median (range)	54.5 (20-82)
<b>Sex</b>	
Male (%)	26 (72.2%)
Female (%)	10 (27.7%)
<b>Tumor location - region</b>	
Frontal (%)	11 (30.5%)
Parietal (%)	11 (30.5%)
Temporal (%)	7 (19.4%)
Occipital (%)	6 (16.6%)
Other (%)	1 (2.7%)
<b>Surgery</b>	
Gross total resection (80-99%)	29 (80.5%)
Subtotal (50-80%)	7 (19.5%)
<b>First-line Therapy</b>	
Radiotherapy (%)	5 (13.8%)
Radiotherapy and concomitant temozolomide (%)	31 (86.1%)

The *MDR1* promoter methylation was determined as UU (both alleles unmethylated) in 4 (11.1%) and MM (both alleles methylated) in 4 (11.1%) of the 36 patients included in the study, and UM (heterogeneous methylation status) in the remaining 28 tumor tissues (77.8%). UM was detected in the blood samples of two of the 4 tumor samples with UU methylation status. In addition, *MDR1* methylation was not detected in 11 blood samples from 28 patients whose *MDR1* gene was detected as UM in tumor tissues. *MDR1* promoter methylation was detected in 32 (88.8%) tumor tissues when evaluated on the basis of methylation (Table 2).

In all the patients, maximum safe surgical resection was followed by radiotherapy (RT; 60 Gy in 30 fractions) plus concurrent TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>/day for 6 weeks) and then six maintenance cycles of TMZ chemotherapy (150-200 mg/m<sup>2</sup>/day for the first 5 days of a 28-day cycle) [8].

When the chemotherapeutic resistance development of the patients was evaluated on the basis of the *MDR1* promoter methylation obtained from the tumor tissues, no significant relationship was found between chemotherapeutic resistance development and methylation status ( $p>0.05$ ; Table 3). In addition,

**Table 2.** *MDR1* promoter methylation numbers and percentages based on methylation

Sample Type	UU	UM	MM
Tumor Tissues	4 (11.1%)	28 (77.8%)	4 (11.1%)
Blood Samples	1 (5.0%)	19(95.0%)	0 (0%)

UU: both unmethylated alleles; MM: both methylated alleles  
UM: heterogeneous methylation status

**Table 3.** Relationship between *MDR1* promoter methylation and chemotherapeutic resistance in the patients' tumor sample

Chemotherapeutic resistance status	<i>MDR1</i> Methylation status of tumor samples			Total	<i>p</i>
	UU	UM	MM		
Resistant	1	11	4	16	>0.05
Nonresistant	3	17	-	20	
Survival time (days)	627.500	500.541	111.250	-	<0.001
Mean (median ± SD)	(538.000; ±105.004)	(524.000; ±69.871)	(75.000; ±53.827)	-	

UU: Both unmethylated alleles; MM: Both methylated alleles  
UM: Heterogeneous methylation status

early recurrence was observed in all the patients in whom chemotherapeutic resistance was found. Early recurrence was detected in all 4 patients (100.0%) with MM status, 11 (39.2%) of the 28 patients with UM status, and one (25%) of the 4 patients with UU status.

When the *MDR1* gene promoter methylation statuses of the patients were compared according to survival times, the survival time was 111.2±53 days for those with MM with methylation in both alleles, 500.5±69 days for those with UM status, and 627.5±105 days for those with UU status. When the *MDR1* methylation and survival times were compared, the effect of *MDR1* methylation status on survival was significant ( $p<0.001$ ). Early recurrence was observed in 100% of the patients with GB with MM status at clinical follow-up (Table 3).

## Discussion

Although brain tumors constitute approximately 2% of the entire cancer burden, they cause significant morbidity, and the prognosis is still poor in gliomas, the most common type of central nervous system mass. The causes of GB are not clearly defined, no curative treatment has been established, and the average life span after diagnosis is still short [3, 9]. Currently, in GB, the prognosis is still poor because of the distinctive resistance to radiotherapy and chemotherapy. Numerous genetic variations have been identified for GB, and therapeutic approaches based on molecular genetic mechanisms have been increasingly used nowadays. The development of alternative treatment approaches based on molecular genetic changes in GB is currently ongoing with great effort [10]. Various genetic and epigenetic changes are possible

candidates for cancer treatment options. Many research studies have shown the characteristic features of GBs and indicated that GBs have a heterogeneous structure in every respect (clinical, genetic, and treatment) [1, 2, 11]. Therefore, a standard treatment without detailed personalized epigenetic and genetic profiling for such heterogeneous diseases may not be an accurate scientific approach for GB. Our presented study is the first to support the idea that *MDR1* methylation profile may guide the management and individualized treatment of patients with glioblastoma regarding the documented association between *MDR1* promoter methylation and the clinical data of GB patients.

Resistance to chemotherapeutic drugs may develop before and during treatment in GB. One of the mechanisms underlying this resistance may be various drug transporter proteins [11] that suggest *MDR1*. In the cells with high *MDR1* expression, the intake of drugs into the cell is expected to be at a lower level as compared with the cells with low *MDR1* expression levels. The *MDR1* expression level is reported to be high in some cancers [12-16]. In addition, intrinsic or acquired overexpression of the *MDR1* gene has been detected [17, 18]. However, when the central nervous system is considered to play a role in drug resistance, the importance of P-gp is still controversial [11]. Drug-resistant gliomas show increased *MDR1* expression without amplification as compared with sensitive ones [19].

One of the important mechanisms regulating *MDR1* expression is DNA methylation. The gene expression decreases as a result of the methylation of CpG islets in the promoter region

of the gene. The *MDR1* promoter methylation has been detected in many types of cancer, and methylation may affect the prognosis of the disease and may even be a biomarker [20]. Qiu et al. [21] associated *MDR1* gene transcriptional inactivation with the progression and pathogenesis of neuroblastoma tumors as a result of a *MDR1* methylation study in samples taken from patients with neuroblastoma. In our study, tumor progression was detected in patients with methylation. Our results were similar to the results of the study by Qui et al. [21].

The high *MDR1* methylation rates (88%, 83.3%, and 80%) were reported in the *MDR1* gene methylation studies performed by Yegnasubramanian et al. [22], Bastian et al. [23], and Ellinger et al. [24] that evaluated cases with prostate cancer. In our study, a high methylation rate was found as in the above-mentioned studies. Tahara et al. [12] reported that the high rate of *MDR1* gene promoter methylation was detected in gastric cancers and that *MDR1* methylation was effective in gastric cancer formation. In addition, Tahara et al. [12] stated that *MDR1* methylation and decreased expression correlated with increased cell proliferation in cancer. In our study, a high rate of *MDR1* methylation was detected in the patients with GB, and early recurrence was detected in all the patients with methylation. In this respect, our results are in line with the results and suggestions of Tahara et al. [12] However, no studies have been reported regarding the role of *MDR1* methylation in patients with GB. Therefore, in our study, the possible role of *MDR1* promoter methylation in the prognosis of patients with GB was investigated. This is the first study investigating *MDR1* gene promoter methylation in GB patients.

Von Bossanyi et al. [25] reported that P-gp expression may be associated with chemoresistance in gliomas and that P-gp expression, evaluated by immunocytochemistry, is present even at different levels in high-grade brain tumors. Moreover, Von Bossanyi et al. [25] discussed that results reported in the literature are conflicting. Yokogami et al. [26] suggested that the P-gp levels decreased as the degree of malignancy increased in 16 series of untreated glioma cases and that P-gp level was inversely proportional to the tumor stage.

The aforementioned studies examined only the immunohistochemistry or RT-PCR of the *MDR1* gene expression. Observing the *MDR1* gene expression using immunohistochemistry or RT-PCR may show results different from those in our study. In our study, the methylation status of *MDR1* was examined with MS-PCR. Methylation status, which indicates low expression in a cell, is related to chemoresistance. We searched for the connection between methylation and prognosis in this study.

Abe et al. [27] reported that 9 patients with GB were evaluated and that multidrug resistance protein plays a more important role in chemotherapeutic resistance in gliomas than P-gp, P-gp expression may be lower in glioma tissues, and P-gp (*MDR1*) is more important in the transport of blood-brain barriers. Our study is the first to investigate the presence of *MDR1* expression in glioma patients, along with clinical follow-up. As a result of our study, *MDR1* promoter methylation was detected at a high rate of 88.8% in tumor tissues. This result is in line with the result of the study by Abe et al. [27.]

In a study conducted by Schaich et al. [7] in GBs, they reported that *MDR1* expression might play a role in TMZ cytotoxicity and resistance. The presence of promoter methylation of any gene correlated with the low expression level in a cell. We detected high *MDR1* methylation rates and no increased chemoresistance in our patients. Therefore, our results are similar to those of Schaich et al. [7]. In our study, *MDR1* gene promoter methylation, which is thought to be responsible for the development of resistance to chemotherapeutics that may be present in patients with GB, was investigated. Our findings showed that *MDR1* gene methylation might differ among patients with GB and even among different samples from the same individual. Our study shows that both tumor and blood samples from the same patient have different *MDR1* methylation patterns. According to our literature review, the *MDR1* methylation pattern has been shown for the first time to have a different status in the same patient. This is one of the examples that show the high genetic heterogeneity of GB. However, similar treatment modalities are applied in patients with GB with such genetic heterogeneity. In the treatment of GB, individual cancer treatment should be applied after determining the genetic markers that can

develop chemotherapeutic resistance, instead of applying the same treatments to patients with different genetic structures.

This study emphasizes the necessity of developing individual treatment modalities by considering genetic structures. Moreover, compared with clinical data such as *MDR1* gene methylation investigated in GB tissues and patients' responses to recurrence, survival, and chemotherapy, the presence of *MDR1* gene methylation worsened the prognosis in terms of survival and recurrence.

There are different genetic (1p/19q, MGMT expression, DNA repair genes, telomerase, etc) and epigenetic biomarkers (MGMT expression, microRNA, etc) to determine the TMZ chemoresistance [28] These molecular factors should be examined together in order to determine the TMZ resistance clearly.

This study has several limitations such as the small number of patients examined, clinical observation-based resistance evaluation, and the lack of determination of *MDR1* expression with other techniques such as RT-PCR and immunocytochemistry. Also regarding the study period (2014-2016), none of the molecular parameters (like IDH, 1p/19q, etc) was routinely evaluated due to the former classification based on just histopathology. Owing to the short study period, we could not evaluate tumor tissues regarding molecular profiles that may add more information in respect to recurrence and survival.

The results of this study can be validated on *MDR1* positive glioblastoma cancer stem cells (CSC). Because it is known that drug resistance of CSCs is caused by ABC transporter [11]. For this purpose, a side-population assay is required despite some limiting factors [11]. *MDR1* positive human glioblastoma cancer stem cells can be used in further studies to elucidate the role of *MDR1* in GB by using a side-population assay.

In conclusion, this is the first study to show the association between *MDR1* promoter methylation and the clinical data of GB in the literature. *MDR1* methylation profile may guide the management and individualized treatment of patients with GB.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

1. Krakstad C, Chekenya M. Survival signalling and apoptosis resistance in glioblastomas: opportunities for targeted therapeutics. *Mol Cancer* 2010;9:135. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-135>
2. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:1061-1083. <https://doi.org/10.1517/13543780903052764>
3. Rosell R, de Las Peñas R, Balaña C, et al. Translational research in glioblastoma multiforme: molecular criteria for patient selection. *Future Oncol* 2008;4:219-228. <https://doi.org/10.2217/14796694.4.2.219>
4. Endicott JA, Ling V. The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Annu Rev Biochem* 1989;58:137-171. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.58.070189.001033>
5. Kartner N, Riordan JR, Ling V. Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 1983;221:1285-1288. <https://doi.org/10.1126/science.6137059>
6. Feun LG, Savaraj N, Landy HJ. Drug resistance in brain tumors. *J Neurooncol* 1994;20:165-176. <https://doi.org/10.1007/BF01052726>
7. Schaich M, Kestel L, Pfirrmann M, et al. A *MDR1* (*ABCB1*) gene single nucleotide polymorphism predicts outcome of temozolomide treatment in glioblastoma patients. *Ann Oncol* 2009;20:175-181. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn548>
8. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4085-4091. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968>
9. Keskin E, Elmas Ö, Aydın HA, Şimşek K, Gün E, Kalaycı M. Glioblastoma multiforme epidemiyolojisi, tedavi seçenekleri ve sağ kalım süresi: retrospektif tek merkezli çalışma. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2021;5:248-255. <https://doi.org/10.29058/mjwbs.875041>
10. Khasraw M, Lassman AB. Advances in the treatment of malignant gliomas. *Curr Oncol Rep* 2010;12:26-33. <https://doi.org/10.1007/s11912-009-0077-4>
11. Chien CH, Hsueh WT, Chuang JY, Chang KY. Dissecting the mechanism of temozolomide resistance and its association with the regulatory roles of intracellular reactive oxygen species in glioblastoma. *J Biomed Sci* 2021;28:18. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00717-7>

12. Tahara T, Shibata T, Yamashita H, et al. Promoter methylation status of multidrug resistance 1 (MDR1) gene in noncancerous gastric mucosa correlates with *Helicobacter Pylori* infection and gastric cancer occurrence. *Cancer Invest* 2010;28:711-716. <https://doi.org/10.3109/07357907.2010.483505>
13. Ambudkar SV, Kimchi Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003;22:7468-7485. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206948>
14. Chen CJ, Clark D, Ueda K, Pastan I, Gottesman MM, Roninson IB. Genomic organization of the human multidrug resistance (MDR1) gene and origin of P-glycoproteins. *J Biol Chem* 1990;265:506-514.
15. Takanishi K, Miyazaki M, Ohtsuka M, Nakajima N. Inverse relationship between P-glycoprotein expression and its proliferative activity in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1997;54:231-237. <https://doi.org/10.1159/000227694>
16. Scotlandi K, Manara MC, Serra M, et al. The expression of P-glycoprotein is causally related to a less aggressive phenotype in human osteosarcoma cells. *Oncogene* 1999;18:739-746. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202330>
17. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:116-124. <https://doi.org/10.1093/jnci/81.2.116>
18. Pastan I, Gottesman M. Multiple-drug resistance in human cancer. *N Engl J Med* 1987;316:1388-1393. <https://doi.org/10.1056/NEJM198705283162207>
19. Matsumoto T, Tani E, Kaba K, et al. Amplification and expression of a multidrug resistance gene in human glioma cell lines. *J Neurosurg* 1990;72:96-101. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.72.1.0096>
20. Podolski Renić A, Jadranin M, Stanković T, et al. Molecular and cytogenetic changes in multi-drug resistant cancer cells and their influence on new compounds testing. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:683-697. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2247-1>
21. Qiu YY, Mirkin BL, Dwivedi RS. MDR1 hypermethylation contributes to the progression of neuroblastoma. *Mol Cell Biochem* 2007;301:131-135. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-9404-3>
22. Yegnasubramanian S, Kowalski J, Gonzalgo ML, et al. Hypermethylation of CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64:1975-1986. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3972>
23. Bastian PJ, Palapattu GS, Yegnasubramanian S, et al. CpG island hypermethylation profile in the serum of men with clinically localized and hormone refractory metastatic prostate cancer. *J Urol* 2008;179:529-534. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.038>
24. Ellinger J, Bastian PJ, Jurgan T, et al. CpG island hypermethylation at multiple gene sites in diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Urology* 2008;71:161-167. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.09.056>
25. von Bossanyi P, Diete S, Dietzmann K, Warich Kirches M, Kirches E. Immunohistochemical expression of P-glycoprotein and glutathione S-transferases in cerebral gliomas and response to chemotherapy. *Acta Neuropathol* 1997;94:605-611. <https://doi.org/10.1007/s004010050756>
26. Yokogami K, Kawano H, Moriyama T, et al. Application of SPET using technetium-99m sestamibi in brain tumours and comparison with expression of the MDR-1 gene: is it possible to predict the response to chemotherapy in patients with gliomas by means of 99mTc-sestamibi SPET? *Eur J Nucl Med* 1998;25:401-409. <https://doi.org/10.1007/s002590050238>
27. Abe T, Mori T, Wakabayashi Y, et al. Expression of multidrug resistance protein gene in patients with glioma after chemotherapy. *J Neurooncol* 1998;40:11-18. <https://doi.org/10.1023/a:1005954406809>
28. Tomar MS, Kumar A, Srivastava C, Shrivastava A. Elucidating the mechanisms of Temozolomide resistance in gliomas and the strategies to overcome the resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2021;1876:188616. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188616>

**Ethics committee approval:** The study was conducted after approval by the Clinical Ethical Committee of Ankara University (approval no: 01-14-14 and date: 13 Jan 2014).

#### Authors' contributions to the article

Y.E.G., E.B., M.T. and H.C.U. have constructed the main idea and hypothesis of the study. Y.E.G., E.B., A.K., V.Y., F.T. and B.T. they developed the theory and edited the material and method section. Y.E.G., A.K., D.G. and M.T. have done the evaluation of the data in the results section. Discussion section of the article. Written by Y.E.G. and H.C.U. reviewed, corrected and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved the final version.

This study was partially presented as a poster at the Personalized Medicine Conference set for May 18-20, 2016 in Tübingen, Germany.

## Is it important to give patients verbal-visual information about the operation to improve their psychological functions in coronary artery bypass graft surgery?

*Koroner arter bypass greft cerrahisinde hastalara işlem hakkında sözel-görsel bilgilendirme yapmak psikolojik fonksiyonlar açısından önemli midir?*

Osman Zülkif Topak, Ahmet Baltalarlı, Gökhan Önem, Osman İsmail Özdel

Gönderilme tarihi:13.04.2022

Kabul tarihi:23.05.2022

### Abstract

**Purpose:** Being well informed can help with developing strategies to cope, can contribute to the psychological well-being of patients and improve their quality of life. It is aimed to investigate the effect of verbal-visual information compared to only written information before the procedure on coping methods, quality of life and disability in patients who will undergo coronary artery bypass surgery.

**Materials and methods:** Forty-eight patients were divided into two equal groups. While the first group was informed about the risks of the operation process and post-operative care verbally and visually, the other group was given only written information. All patients underwent standardized psychiatric interviews according to DSM V, before and after surgery The Brief Disability Questionnaire (BDQ), Coping Scale (COPE), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Health Related Quality of life Short-Form 36 (HRQOL-BRIEF SF-36) was applied.

**Results:** Although psychiatric disorders are more common in women than men, no statistical difference was found. It was observed that the most common diagnosis was adjustment disorder. Although there was no significant difference between the groups in terms of anxiety and depressive symptoms and quality of life, it was observed that the use of religious coping decreased and disability increased after surgery only in the written-informed group. Further, disability scores were positively correlated with the endpoint depression and anxiety scores in the group given only written information.

**Conclusion:** Being well-informed verbally and visually about the surgery process effects patients' coping strategies and reduces disability by helping them to adapt in the post-operative period. Further longitudinal researches are needed in various cultures to determine the modifiable risk factors that may affect the psychological functions of the patients in the postoperative period.

**Key words:** Coronary artery bypass grafting surgery, disability, coping skills, quality of life.

Topak Oz, Baltalarli A, Onem G, Ozdel OI. Is it important to give patients verbal-visual information about the operation to improve their psychological functions in coronary artery bypass graft surgery? Pam Med J 2022;15:555-562.

### Öz

**Amaç:** İyi bilgilendirilmiş olmak, başa çıkma stratejileri geliştirmeye yardımcı olabilir, hastaların psikolojik iyilik hallerine katkıda bulunabilir ve yaşam kalitelerini iyileştirebilir. Bu çalışmada koroner arter by-pass cerrahisi yapılacak hastalarda işlem öncesi sözel-görsel bilgilendirme yapılmasının sadece yazılı bilgilendirme yapılmasına kıyasla hayat kalitesi, yeti yitimi ve başetme yöntemleri üzerine nasıl bir etkisinin olacağını araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza 48 hasta alınmış ve hastalar iki eşit gruba bölünmüştür. Birinci gruba, ameliyat süreci ve olası riskler ayrıntılı bir şekilde sözel-görsel olarak anlatılmış, ikinci grup ise yalnızca yazılı olarak bilgilendirilmiştir. Tüm hastalara DSM V'e göre standardize psikiyatrik görüşme yapılmış, ameliyat öncesinde ve sonrasında Kısa Yeti Yitimi Anketi (KYA), Başa Çıkma Tutumlarını Değerlendirme Ölçeği (COPE), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD), Kısa form 36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36) uygulanmıştır.

**Bulgular:** Psikiyatrik bozukluklar genel olarak kadınlarda erkeklere göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel fark saptanmamıştır. En sık konulan tanının, uyum bozukluğu olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında anksiyete ve depresif semptomlar ile yaşam kalitesi açısından anlamlı fark saptanmamasına rağmen, yalnızca yazılı olarak bilgilendirilmiş grupta ameliyat sonrası dini olarak başa çıkma kullanımının azaldığı ve yeti yitiminin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, yazılı bilgilendirilmiş grupta depresyon ve anksiyete puanları ile yeti yitimi arasında pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı.

Osman Zülkif Topak, Asst. Prof. Department of Psychiatry, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: [drosmantpk@hotmail.com](mailto:drosmantpk@hotmail.com) (<https://orcid.org/0000-0002-1604-2243>) (Corresponding Author)

Ahmet Baltalarlı, Prof. Department of Cardiovascular Surgery, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: [baltalar@pau.edu.tr](mailto:baltalar@pau.edu.tr) (<https://orcid.org/0000-0002-5158-403X>)

Gökhan Önem, Prof. Department of Cardiovascular Surgery, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: [gonem@pau.edu.tr](mailto:gonem@pau.edu.tr) (<https://orcid.org/0000-0002-5234-2577>)

Osman İsmail Özdel, Prof. Department of Psychiatry, Pamukkale University, Denizli, Turkey, e-mail: [osmanlal@yahoo.com](mailto:osmanlal@yahoo.com) (<https://orcid.org/0000-0002-6153-6744>)

**Sonuç:** Ameliyat hakkında ayrıntılı sözel-görsel bilgilendirme yapılması hastaların ameliyat sonrası süreçte başetme stratejilerini etkilemekte ve daha sağlıklı bir şekilde uyum sağlamalarına yardımcı olarak yeti yitimini azaltmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde hastaların psikolojik fonksiyonlarını etkileyebilecek modifiye edilebilir risk faktörlerinin de belirlenmesi açısından farklı kültürlerde uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Koroner arter bypass greft ameliyatı, yeti yitimi, başetme becerileri, yaşam kalitesi.

Topak Oz, Baltalarlı A, Önem G, Özdel Oİ. Koroner arter bypass greft cerrahisinde hastalara işlem hakkında sözel-görsel bilgilendirme yapmak psikolojik fonksiyonlar açısından önemli midir? Pam Tıp Derg 2022;15:555-562.

## Introduction

Coronary heart disease is an important physical illness, and one of the important causes of death in the world [1]. To prevent early and sudden death, serious surgical interventions have to be applied, and the most common of these interventions is coronary artery by-pass surgery (CABG). CABG is an operation to reduce symptoms, to protect the patient from possible complications, and to improve the quality of life. This operation not only helps to increase physical activity by providing oxygenation of the heart muscle but also reduces chest pain and breathlessness, which are the most obvious symptoms of the disease and which we know have a direct impact on quality of life [2, 3]. It is also known that these operations, which are known to extend survival, also contribute to the psychological well-being of patients, improve their quality of life, improve their general functioning, regulate their emotions, and help them develop strategies to cope with different areas of life [4, 5]. Studies conducted in patients who had coronary artery bypass surgery show that 19 to 61% of depressive symptoms are observed postoperatively and that postoperative measures can provide positive emotional changes such as increased quality of life and reduced depressive symptoms [6]. It is also known that the occurrence of depression in the postoperative period increases the incidence of cardiac pathologies within the first year, increases the rate of angina episodes, and decreases the five-year survival rate [7-9]. Symptoms of anxiety were noted at an equal rate to depression, between 34% and 44.9%. While it was reported that the operation sometimes eliminated anxiety, in some cases anxiety increased [10, 11]. However, in these studies, collecting data via self-reporting may have prevented clear evaluation of post-operative social support or other areas of compensatory remediations such as awareness and resolution

of the problem. Nevertheless, previous studies have reported the relationship between patients' anxiety pain perception in the postoperative period and that the occurrence of anxiety increased the incidence of cardiac pathologies [12,13]. Therefore, identifying the modifiable risk factors of post-op depression and anxiety can be helpful in reducing the harmful effects of these diseases and in developing interventions to improve psychological function. In a previous study, it was found that the most important risk factor for post-op depression and anxiety rates was the presence of depressive symptoms in the pre-operative period in the patients, and it was also observed that post-op depression and anxiety rates increased in patients with a less optimistic pre-op attitude [14].

The aim of the study is to assess the presence of psychiatric disorders, level of quality of life, level of disability, and presence of coping strategies in patients who were candidates for CABG surgery and to compare the scores of these measures between two groups, one that had been informed verbally-visually about the operation and postoperative care and one that had been given only written information, and to assess whether being informed in a verbal-visual manner about the surgery process has an effect on quality of life, level of disability and presence of coping strategies.

## Materials and methods

**Patients:** Forty-eight patients who underwent elective coronary artery bypass surgery participated in the study. All participants were randomly selected from a group consisting of individuals 18 to 80 years of age who were literate, had no visual or auditory problems to disrupt compliance with interview or test procedures, had no neurological disease history including stroke and head trauma which could cause disability; and who had not undergone a cardiac operation before.



**Exclusion criteria:** Patients who were not between 18-80 years of age, who were illiterate, who had visual or auditory problems to disrupt compliance with interview or test procedures, who had neurological disease history including stroke and head trauma which could cause disability, who had undergone any previous cardiac operation, and who had a poor prognosis (ejection fraction <30%) were not admitted to the study.

**Procedure:** The forty-eight patients admitted to the study were divided into two equal groups randomly. While the first group was given information about the operation procedure, the post-operative situation, and possible risks verbally and visually, the second group was given the same information in written form only; questions were answered if they had any. Verbal visual information was given to all patients similarly by the same surgeon who performed the surgery with the same method. The clinical interview for DSM-V disorders was administered to all subjects by a consulting psychiatrist to establish any psychiatric diagnoses. Each subject was evaluated with psychological tests at baseline (pre-operative) and endpoint (first month post-operative). These were Hospital Anxiety Depression Scale (HAD) [15], Health Related Quality of life Short-Form 36 (HRQOL-BRIEF SF-36) [16], the Coping Scale (COPE) [17], and the Brief Disability Questionnaire (BDQ) [18]. Patients and their partners given the tests at least one week before the surgery and were asked to take them home and to return them after completion. The same test procedure was applied one month after the operation.

Informed consent was taken from all the participants, in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Approval for the study was ratified by the Clinical Research Ethics Committee of the University.

**Surgical procedures:** The approval forms were received from all the patients and their relatives regarding the surgical procedure at least twenty-four hours before the procedure. Anesthesia was made by desflurane after fentanyl and midazolam induction. The same surgeon and anesthetist executed all the surgical procedures. CABG surgery was performed with a Jostra QUADROX + VHK 2000 membrane oxygenator (oxygenator with venous hardshell cardiotomy reservoir) using moderate systemic hypothermia (28°C-32°C). During CPB, blood pressure was

retained between 50 and 80mg Hg, hematocrit between 20% and 25%, and pump flow at 2.4. Proximal and distal anastomoses were performed in a single cross-clamp period. The surgeon was blind to the groups until the onset of the bypass procedure.

## **Scales**

### **The Brief Disability Questionnaire (BDQ)**

This scale was developed to evaluate physical and social disability [18]. The reliability of its Turkish version is available [19]. The questionnaire evaluates one month of persons life and consists of 11 questions. It also includes two items for the number of days being in bed and the disruption of the patient's business. The disability in the physical and social area is scored as 0 (no), 1 (sometimes slightly), or 2 (always somewhat), and the total disability scores are calculated by sum of the points.

### **Coping Scale (COPE)**

Scale was improved by Carver et al. [17] to determine coping strategies used in stressful situations. The reliability and validity (Cronbach alpha: 0.79) study of the Turkish version of this scale was made by Acargun et al. [20]. The questionnaire has been used previously with cardiac patients [21]. Sixty different situations responded to with through four options. These are: 1= Never; 2= rarely; 3= sometimes; 4= often. The scale consists of sixty questions. Subscales provides information about a different coping attitude. Thus, the high scores that are taken from the subscales allowed us insight into which strategy is used more by the person. Subscales are; positive reinterpretation, planning, mental disengagement, focus on and venting of emotions, denial, instrumental social support, active coping, humor, behavioral disengagement, distancing, turning to religion, emotional social support, acceptance, suppression of competing activities and substance use.

### **Health Related Quality of life Short-Form 36 (HRQOL-BRIEF SF-36)**

This Scale was improved by the Rand Corporation and is used to evaluate quality of life [16]. A reliability and validity form of the Turkish version of this scale was performed by Koçyiğit et al. [22]. It is a self-assessment scale with generic criteria consisting of 36 items providing

eight dimensional measurements: physical function, social function, disabilities due to physical, emotional issues, mental health, and general feeling of health. The evaluation is done in a Likert type scale except for some items, and it asks the patient to consider the previous four weeks. The subscales evaluate health between 0-100, 0 indicating a poor health status and 100 a good health status. As reported in the literature, it has been used to assess the quality of life in patients with physical illnesses [23]. It is a widely used measurement and has previously been used in cardiac patient groups [24].

### Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

This is a self-report scale developed to measure the level of anxiety and depression, the severity of illness; and the risk of depression and anxiety in patients with physical illness or in primary health care departments [15]. The reliability and validity study of the Turkish version of this scale was improved by Aydemir et al. [25]. It has fourteen questions. Single numbers measure anxiety symptoms and double numbers measure depression symptoms. It

makes quadruple Likert-type measurements. In Turkey, a cut-off score of 10/11 was found for the anxiety subscale and 7/8 for the depression subscale. Areas above these rates are high-risk groups. HAD is preferred because it does not contain any material related to the patient's physical state.

### Data analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 25.0. Preop and postop statistical analyses were performed with the non-parametric wilcoxon test. Mann Whitney-U test was used to compare continuous variables with not normal distribution. The differences between the two groups were tested by non-parametric Mann-Whitney U test.

### Results

As presented in table 1, socio-demographic and clinical variables such as educational status, age, residence and employment showed no difference between the verbal-visual informed and written-only informed groups (Table 1).

**Table 1.** The socio-demographic and clinical variables between the groups

Socio-demographic variables		Verbal-Visual Informed Group (n:24) N (%)	Written Informed Grup (n:24) N (%)	$\chi^2$	df	p
Age		55.87 ± (SD 11.47)	53.91± (SD 10.77)	Z:-0.568		>0.05
Sex	Female	5 (27.8)	13 (72.2)	5.689	1	0.017
	Male	19 (63.3)	11 (36.7)	5.689	1	0.017
Primary education (at least 5 years)		7 (70)	3 (30)	2.021	1	>0.05
High School graduate		17 (44.7)	21 (55.3)	2.021	1	>0.05
Employed		14 (50)	14 (50)	0.000	1	>0.05
Unemployed		10 (50)	10 (50)	0.000	1	>0.05
Psychiatric diagnosis		3 (33.3)	6 (66.6)	1.231	1	>0.05
Physical disease		7 (58.3)	5 (41.7)	0.444	1	>0.05
Duration of surgery		148.75±64.40	129.25±77.46	Z:-1.598	1	p>.05

Non parametric- Mann Whitney U Test

A total of 48 patients attended in the study between the ages of 32-76 participated in the study: 30 of them were male (62.5%) and 18 were women (37.5%). The vast majority of the participants lived in an urban area (72.9%, n:35).

The most common complaint was angina pectoris (75%, n:36) and other major complaints were dyspnea (14.6% n:7), palpitation (8.3% n:4), and weakness (2.1% n:1).

Although the number of psychiatric diagnoses was higher in women than in men (respectively; 16.7% (n:8) and 2.1% (n:1),  $\chi^2$ :12.481, df: 1,  $p < .001$ ), there was no difference significantly in psychiatric diagnosis between the verbal-visual informed group and the written-only informed group (Table 1). It was found that the most common diagnosis was adjustment disorder (Verbal-visual group: 2.1% (n:1), written informed group: 6.3% n:3). Other psychiatric diagnoses

were anxiety disorder (verbal-visual group: 0, written-only informed group: 4.2%), major depression (verbal-visual group: 2.1%, written-only informed group: 0), and obsessive-compulsive disorder (verbal-visual group: 2.1%, written-only informed group: 2.1%).

Although there was no difference for physical disease between the groups (Table 1); the most common diseases were diabetes mellitus (n:6) and hypertension (n:6). There was no difference statistically between the groups in terms of the duration of surgery (Table 1).

Although there was no difference between groups in regards to anxiety and depressive symptoms and quality of life, it was observed that, compared with the verbal-visual informed group, in the written-only informed group, the use of coping strategies turning to religion decreased, and disability scores increased after surgery (Table 2). In addition, in the written-only informed group; it was observed that as anxiety and depressive symptoms increased, disability scores increased. Disability scores were moderate degree positively correlated with the endpoint depression and anxiety scores in the group given only written information (Spearman correlation analyses,  $p:0.006$   $r:0.544$ ).

## **Discussion**

The main result of our study is that, the use of religious coping decreased and disability increased after surgery only in the written-informed group. Further, disability scores were positively correlated with the endpoint depression and anxiety scores in the group given only written information. In other words, being well informed decreases disability and disability is also correlated with depression and anxiety symptoms.

Coronary bypass grafting is a treatment for patients with ischemic heart disease that is widely used, and has proven medical benefits. There are studies in the literature about the fact that psychological factors affect surgery and post-surgical care, and attention has increasingly been focused on the postoperative prognosis and the role of psychological factors in prognosis [26, 27]. There are also studies indicating that psychosocial factors (psychological well-being, vital fatigue) may be more important in predicting post-operative quality of life in patients with coronary artery disease compared to objective determinants such as ejection fractions [27].

Subjective difficulties in emotion and cognitive processes are quite common after cardiac operations. It had been reported that mental disorders, especially depression, are common in the post-op period for CABG [28]. In accordance with the literature, adjustment disorder, anxiety disorder, and depressive disorder are the most common psychiatric diagnoses observed in our study.

However, improvement of the quality of life is one of the most important positive results of cardiac surgery [29, 30]. Even though it is generally shown that physical function, social function, and psychological well-being develop positively after cardiac operations, it is also known that some patients do not show these improvements [31, 32]. Previous studies have reported that the most important determinants of quality of life in the post-op period are age, education level, comorbid diseases, and social isolation [33].

According to our hypothesis, detailed verbal and visual informations about the operation and post-operative process could positively affect patients' coping strategies and increase their quality of life. Although there is no significant difference in the quality of life in the groups with verbal-visual information and written-only information, when compared with the verbal-visual informed group, it was observed that in the written-only informed group, the use of post-operative coping strategies such as turning to religion decreased, and disability increased. We think that the quality of life results were due to the short-term evaluation in the postoperative period. Because of this, long-term results are needed to measure quality of life. Cultural differences can also change the results. In the literature, COPE had been used in another study, and it was observed that acceptance and focusing on problems were more frequently observed in patients [4].

Heart surgery is one of the most stressful and life-threatening surgeries. In a study in the United Kingdom, the possible risks of an elective cardiac surgery were researched, and during the study patients were asked what questions they had. It was observed that patients responded, "I wanted to be informed about the possibility of death" [34]. In fact, these findings indicate that the real problem is the fear of death rather than a fear of decreased quality of life. Major operations such

**Table 2.** Baseline and endpoint psychometric measures between two groups

Psychometric Measures	Verbal-Visual Informed Group			Only-Written Informed Group		
	Preop Scores	Postop Scores	p1	Preop Scores	Postop Scores	p1
<b>HAD</b>	15.41±6.85	13.70±6.23	-0.835	12.08±6.79	12.33±8.50	-0.017
<b>BDQ</b>	10.37±7.14	8.54±6.01	-0.747	9.12±5.82	12.33±5.45	-2.362
<b>COPE</b>						
Turning to religion	13.83±2.89	13.58±2.70	-0.418	15.41±0.92	14.25±3.05	-2.188
Substance use	6.29±3.79	5.83±3.10	-0.893	4.75±2.21	4.95±2.23	-0.660
Active-coping	11.29±2.31	10.75±3.01	-1.136	11.58±2.20	11.16±2.14	-0.551
Planning	11.83±2.76	12.04±2.82	-0.315	12.20±2.99	11.16±2.47	-1.869
Humor	8.54±2.63	8.70±3.22	-0.491	9.70±3.67	8.25±3.01	-1.953
Instrumental Social Support	11.33±3.05	10.95±2.54	-0.771	12.04±2.64	11.29±2.27	-1.127
Emotional social support	10.12±3.13	10.37±2.39	-0.572	11.58±2.56	10.16±3.03	-1.760
Acceptance	11.66±2.82	11.12±3.18	-1.163	11.79±3.02	11.00±2.78	-0.788
Focus on & venting emotions	11.00±2.73	11.25±2.45	-0.416	11.16±2.74	10.08±2.73	-1.792
Positive reinterpretation	12.37±2.55	12.16±2.89	-0.516	12.70±2.61	11.20±2.76	-1.941
Denial	8.79±3.20	8.58±2.44	-0.066	9.00±2.55	8.16±2.38	-1.526
Behavioral disengagement	8.12±2.45	8.04±2.44	-0.122	8.12±2.41	8.33±3.04	-0.229
<b>QUALITY OF LIFE</b>	52.23±16.8	50.62±18.0	-0.608	51.68±14.4	55.15±15.5	-0.643

P1: Non parametric- Wilcoxon Test differences between preop post op scores. P2: Non parametric- Mann Whitney U Test differences between groups  
 Abbreviations: HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale, BDQ: The Brief Disability Questionnaire, COPE: Coping Scale

as brain surgery and cardiac surgery are much more stressful than others, and the patients feel themselves to be at the edge of death in these surgeries. In Turkey, coronary artery bypass graft surgery is one of the most risky operations from socio-cultural and religious aspects. In Islamic thinking, after death a person will be held accountable for their sins, and a new life will continue in heaven or in hell. Therefore, in relation to their life experiences, the meaning of death and anxiety about death may be different for each individual. For some people, death is seen as the attaining of heaven while for the others it is a fear of hell. For this reason, coping strategies such as turning to religion may have calming and inculcating effects in patients.

Small sample size, cross-sectional study, and the lack of evaluation of the patient's personality inventory, the lack of matching groups by gender are our limitations which make it difficult to generalize our results. In addition, evaluation of findings in the short term post-op period is another limitation of our study. Supportive long-term studies are needed, especially in different cultural groups, to determine the modifiable risk factors that may affect the psychological function of patients in the postoperative period.

In conclusion, our study suggests that if patients are informed better about the operation process, the possible risks and postoperative care; their adaptations can be better and the rates of disability can also be decrease.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

1. Ben Zur H, Rappaport B, Ammar R, Uretzky G. Coping strategies, life-style changes, and pessimism after open-heart surgery, *Health Soc Work* 2000;7:201-209. <https://doi.org/10.1093/hsw/25.3.201>
2. Lee GA, Patients reported health-related quality of life five years post coronary artery bypass graft surgery a methodological study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2008;7:67-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2007.07.005>
3. Rantanen A, Tarkka MT, Kaunonen M, et al. Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting, *J Adv Nurs* 2009;65:1926-1936. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.05056.x>
4. Wray J, Al Ruzzeh S, Mazrani W, et al. Quality of life and coping following minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) surgery, *Qual Life Res* 2004;13:915-924. <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000025600.56517.c5>
5. Korkmaz FD, Alcan AO, Aslan FE, Çakmakçı H. An evaluation of quality of life following coronary artery bypass graft surgery. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;23:285-294. <https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2015.9343>
6. Andrew MJ, Baker RA, Kneebone AC, Knight JL. Mood state as a predictor of neuropsychological deficits following cardiac surgery. *J Psychosom Res* 2000;48:537-546. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00089-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00089-1)
7. Connerney I, Shapiro PA, McLaughlin JS, Bagiella E, Sloan RP. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1766-1771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06803-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06803-9)
8. Borowicz L, Royall R, Grega M, Selnes O, Lyketsos C, McKhann G. Depression and cardiac morbidity 5 years after coronary artery bypass surgery. *Psychosomatics* 2002;43:464-471. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.43.6.464>
9. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2003;362:604-609. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14190-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14190-6)
10. McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA, Enger C, Selnes OA. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet* 1997;349:1282-1284. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09466-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09466-4)
11. Rymaszewska J, Kiejna A, Hadrys T. Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients. *Eur Psychiatry* 2003;18:155-160. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(03\)00052-x](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(03)00052-x)
12. Nelson FV, Zimmerman L, Barnason S, Nieveen J, Schmaderer M. The relationship and influence of anxiety on postoperative pain in the coronary artery bypass graft patient. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:102-109.
13. Pintor P, Torta R, Bartolozzi S, et al. Clinical outcomes and emotional-behavioural status after isolated coronary surgery. *Qual Life Res* 1992;1:177-185. <https://doi.org/10.1007/BF00635617>
14. Oxlad M, Wade TD, Longitudinal risk factors for adverse psychological functioning six months after coronary artery bypass graft surgery. *J Health Psychol* 2008;13:79-92. <https://doi.org/10.1177/1359105307084314>
15. Zigmond AS, Snaith PR. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
16. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item ShortForm Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
17. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol* 1989;56:267-283. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.56.2.267>

18. Steward AL, Hays RD, Ware JEJ, et al. The MOS short form general health survey: reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988;26:724-732. <https://doi.org/10.1097/00005650-198807000-00007>
19. Kaplan I, Relation between disability and mental disorders in patients admitted to a semi-rural health center. (Reliability study of Turkish form of BDQ). *Turkish Journal of Psychiatry* 1995;6:169-179.
20. Agargun MY, Besiroğlu L, Kiran UK, Özer OA, Kara H. A preliminary study of psychometric properties, (Reliability and validity study of Turkish form of COPE), *Anatolian Journal of Psychiatry* 2005;6:221-226. Available at: <https://alpha-psychiatry.com/en/the-psychometric-properties-of-the-cope-inventory-in-turkish-sample-a-preliminary-research-161704> Accessed April 14, 2022
21. Lowe R, Norman P, Bennett P. Coping, emotion and perceived health following myocardial infarction: concurrent and predictive associations. *Br J Health Psychol* 2000;5:337-350. <https://doi.org/10.1348/135910700168964>
22. Koçyigit H, Aydemir Ö, Ölmez N, et al. Reliability and validity study of Turkish form of SF-36), *Drug and Treatment Journal* 1999;12:102-106.
23. Aydemir Ö. Measurement of quality of life in consultation-liaison psychiatry: Short Form-36 (SF-36), *3P Journal* 1999;7:14-22.
24. Smith HJ, Taylor R, Mitchell A. A comparison of four quality-of-life instruments in cardiac patients: SF-36, QLI, QLMI and SEIQoL. *Heart* 2000;84:390-394. <https://doi.org/10.1136/heart.84.4.390>
25. Aydemir Ö, Güvenir T, Kuey L, Kültür S. Reliability and validity study of Turkish form of Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), *Turk J Psychiatry* 1997;8:280-287.
26. Stengrevics S, Sirois C, Schwartz CE, Friedman R, Domar AD. The prediction of cardiac surgery outcome based upon preoperative psychological factors, *Psychol Health* 1996;11:471-477. <https://doi.org/10.1080/08870449608401983>
27. Skodova Z, Van Dijk JP, Nagyova I, et al. Psychosocial predictors of change in quality of life in patients after coronary interventions. *Heart Lung* 2011;40:331-339. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.12.007>
28. Vingerhoets G. Cognitive, emotional and psychosomatic complaints and their relation to emotional status and personality following cardiac surgery, *Br J Health Psychol* 1998;3:159-169. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8287.1998.tb00564.x>
29. Duits AA, Boeke S, Taams MA, Passchier J, Erdman RA. Prediction of quality of life after coronary artery bypass graft surgery: a review and evaluation of multiple, recent studies, *Psychosom Med* 1997;59:257-268. <https://doi.org/10.1097/00006842-199705000-00009>
30. Sjolund H, Caidahl K, Wiklund I, et al. Impact of coronary artery bypass grafting on various aspects of quality of life. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:612-619. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(97\)00216-9](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(97)00216-9)
31. Jenkins CD, Stanton BA, Savageau JA, et al. Coronary artery bypass surgery: Physical, psychological, social, and economic outcomes six months later. *JAMA* 1983;250:782-788. <https://doi.org/10.1001/jama.250.6.782>
32. King KB, Reis HT, Porter LA, Norsen LH. Social support and long-term recovery from coronary artery surgery: effects on patients and spouses. *Health Psychol* 1993;12:56-63. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.12.1.56>
33. Allen JK. Physical and psychosocial outcomes after coronary artery bypass graft surgery: review of the literature. *Heart Lung* 1990;19:49-55.
34. Beresford N, Seymour L, Vincent C, Moat N. Risks of elective cardiac surgery: what do patients want to know? *Heart* 2001;86:626-631. <https://doi.org/10.1136/heart.86.6.626>

**Ethics committee approval:** Approval for the study was granted by the Pamukkale University Non-Interventional Clinical Investigations Ethics Committee Ethics Committee of (decision no:10, dated: 01.08.2017).

#### Contributions of the authors to the article

O.O., A.B. and G.O. constructed the main idea and hypothesis of the study. O.Z.T., O.I.O., A.B. and G.O. developed the theory and organized the materials and methods section. O.I.O. and O.Z.T. collected data and made the analysis. O.Z.T. and O.I.O. wrote the first manuscript; A.B. and G.O. reviewed and made necessary corrections. All authors discussed the entire study and approved the final version.

## Residual stone area greater in obese patients after conventional percutaneous nephrolithotomy

*Obez hastalarda perkütan nefrolitotomi sonrası rezidü taş alanı daha büyüktür*

Kemal Öztürk, Metin Gür, Muhammet Bahaettin Ulu, Süleyman Tümer Çalışkan, Ekrem Akdeniz

Gönderilme tarihi: 19.03.2022

Kabul tarihi: 31.05.2022

### Abstract

**Purpose:** To assess the safety and effectiveness of percutaneous nephrolithotomy (PNL) in patients with obesity.

**Materials and methods:** The records of patients who underwent conventional PNL were retrospectively evaluated using our database in Department of Urology, Gazi Hospital, Samsun, Turkey, from January 2015 to January 2020. Patients were divided into four groups based on body-mass index (BMI) range <25 (Group 1), 25-29.9 (Group 2), 30-34.9 (Group 3), and  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (Group 4). Baseline characteristics, outcomes, and complications were then compared between the groups. Achieving stone-free status or a residual-stone size of  $\leq 4$  mm was regarded as an operational success.

**Results:** A total of 462 patients, 121 (26.2%) in Group 1, 159 (34.4%) in Group 2, 133 (28.8%) in Group 3, and 49 (10.6%) in Group 4, were enrolled in the study. No significant difference was determined in terms of operative time, access number, hemoglobin drop, hospital stay, and success/complication rates. Residual-stone area increased in line with BMI. However, this increase in residual-stone area was only statistically significant in Group 1 and Group 4 ( $p=0.009$ ). The overall stone clearance rate was 81.8%, and the complication rate requiring invasive procedures was 16.4%.

**Conclusion:** Our study revealed that obesity does not affect the outcomes of PNL without residual-stone size.

**Key words:** Complication, nephrolithiasis, obesity, percutaneous nephrolithotomy, residual stone.

Ozturk K, Gur M, Ulu MB, Caliskan ST, Akdeniz E. Residual stone area greater in obese patients after conventional percutaneous nephrolithotomy. Pam Med J 2022;15:563-569.

### Öz

**Amaç:** Obez hastalarda perkütan nefrolitotominin (PNL) güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektir.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2015-Ocak 2020 tarihleri arasında Samsun Gazi Hastanesi, Üroloji Kliniği'nde konvansiyonel PNL yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak veri tabanımız kullanılarak değerlendirildi. Hastalar vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılarak <25 (Grup 1), 25-29,9 (Grup 2), 30-34,9 (Grup 3) ve  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (Grup 4) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Hastaların klinik özellikleri, operasyon bilgileri ve komplikasyonları değerlendirildi. Taşsızlık veya  $\leq 4$  mm küçük taş boyutu operasyonel başarı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Grup 1'de 121 (%26,2), Grup 2'de 159 (%34,4), Grup 3'te 133 (%28,8) ve Grup 4'te 49 (%10,6) olmak üzere toplam 462 hasta çalışmaya alındı. Ameliyat süresi, akses sayısı, hemoglobin düşüşü, hastanede kalış süresi ve başarı/komplikasyon oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. VKİ ile uyumlu olarak rezidü taş alanının arttığı görüldü. Ancak bu artış sadece Grup 1 ve Grup 4 arasında anlamlıydı ( $p=0,009$ ). Başarı oranımız %81,8 ve invaziv işlem gerektiren komplikasyon oranımız %16,4'dü.

**Sonuç:** Çalışmamızda obezitenin rezidü taş dışında PNL'nin sonuçlarına etkisi olmadığı bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Komplikasyon, böbrek taşı, obezite, perkütan nefrolitotomi, rezidü taş.

Öztürk K, Gür M, Ulu MB, Çalışkan ST, Akdeniz E. Obez hastalarda perkütan nefrolitotomi sonrası rezidü taş alanı daha büyüktür. Pam Tıp Derg 2022;15:563-569.

Kemal Öztürk, M.D. Department of Urology, Gazi Hospital, Samsun, Turkey, e-mail: drkemalozturk.urology@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-7555-4209) (Corresponding Author)

Metin Gür, M.D. Department of Urology, Gazi Hospital, Samsun, Turkey, e-mail: drmetingur55@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-4130-1630)

Muhammet Bahaettin Ulu, M.D. Department of Urology, Gazi Hospital, Samsun, Turkey, e-mail: muhammetbahaettinulu@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-1894-9316)

Süleyman Tümer Çalışkan, M.D. Department of Urology, Gazi Hospital, Samsun, Turkey, e-mail: drsuleymantumercaliskan@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0588-8454)

Ekrem Akdeniz, Assoc. Prof. Department of Urology, Training and Research Hospital, University of Samsun, Samsun, Turkey, e-mail: ekrem.akdeniz@saglik.gov.tr (https://orcid.org/0000-0002-0666-9579)

## Introduction

Obesity is a life-threatening clinical condition that develops due to excess fat deposition, and it is a risk factor in the development of multiple chronic diseases. The prevalence of obesity -the disease of the modern age- is continuously increasing across the world. If it continues to increase at the present rate, more than half the world population will be overweight or more by 2030 [1]. Body-mass index (BMI) is used to evaluate and classify obesity. The World Health Organization defines BMI values  $>25 \text{ kg/m}^2$  as overweight and values  $>30 \text{ kg/m}^2$  as indicating obesity [2]. Obesity, itself a severe health problem, has also been linked to a higher risk of perioperative and postoperative complications. Many factors may be involved, including a higher prevalence of diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia, hypertension, and coronary heart disease. Some difficulties linked to obesity such as cardiorespiratory changes, potential anesthetic distresses, thromboembolic tendencies, and technical challenges during surgery also significantly impact on perioperative outcomes [3].

Percutaneous nephrolithotomy (PNL) is the gold standard method in the surgical treatment of complex or multiple kidney stones, and has a high stone-free rate [4]. Successful PNL depends on both patient- and stone-related factors, such as a stone's size, location, and composition, pelvicalyceal anatomy, surgical experience, and previous urological procedures [5]. Studies investigating the effects of obesity on PNL outcomes have reported similar feasibility, safety, efficacy, and stone-free and complication rates in patients with and without obesity, and have concluded that PNL can safely be used with patients with obesity [6-8]. Although several previous studies have investigated the effects of obesity on PNL, the number investigating its effect on PNL outcomes in detail (such as its effect on residual stone size) is very small. The residual-stone area may be greater in patients with obesity compared to those without as a result of the surgeon's desire to keep the operative time short due to potential anesthetic complications [6].

The primary aim of this study was to investigate whether any difference exists between non-stone-free patients with and without obesity in terms of PNL. The secondary

aim was to examine the effects of obesity on PNL outcomes and complications.

## Materials and methods

### Patients

After the ethics committee approval was obtained (Health Sciences University, Samsun Training and Research Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethical Committee) the data of patients between January 2015 and March 2020 were evaluated retrospectively in our clinic. The clinical findings of patients from whom informed consent to surgery had been obtained before the operation were recorded. Non-contrast computed tomography (CT) was routinely performed on all patients. Stone location and size were assessed using CT. Stone size was calculated by multiplying the maximum stone length by the maximum width and was expressed in  $\text{mm}^2$ . Complications were evaluated based on the modified Clavien classification. Vital signs were closely monitored, and blood counts were measured postoperatively.

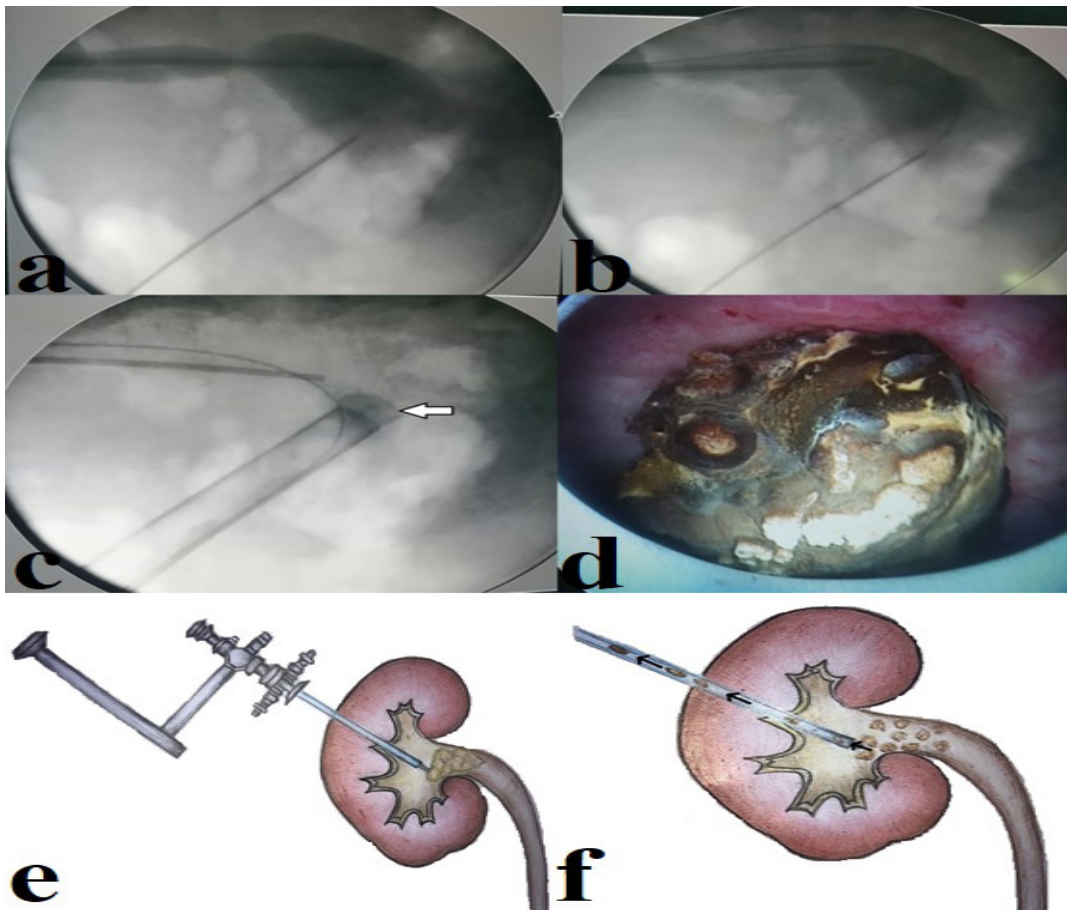
Patients were divided into four groups based on BMI values. Patients with BMI values of  $18.5\text{-}24.99 \text{ kg/m}^2$  were regarded as normal weight (Group 1), those with BMI  $25\text{-}29.99 \text{ kg/m}^2$  as overweight (Group 2), those with BMI  $30\text{-}34.99 \text{ kg/m}^2$  as class 1 obese (Group 3), and those with BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  as class 2 obese (Group 4). Patients aged under 18 or undergoing unilateral PNL in the same session were excluded.

Demographic and clinical data, stone size and location, pre-operative blood count parameters, serum creatinine, hemoglobin drop, operative time, stone-free status, complication rates, residual size, and hospital stay were analyzed in both groups.

### Surgical methods

Standard conventional PNL was performed on all patients, under general anesthesia, in the prone position (Figure 1). All procedures were carried out by experienced surgeons. Operative time was calculated from the insertion of the open-ended ureteral catheter to installation of the nephrostomy tube. Patients were evaluated on postoperative day 1 using kidney, ureter, and bladder X-rays (KUB) and biochemical tests. The final stone-free rate was evaluated using CT on postoperative day 15.





**Figure 1.** The different stages of percutaneous nephrolithotomy  
a: Access to the renal collecting system is first established with a needle by means of a contrast agent;  
b: Advancement of the guidewire into the bladder;  
c: The tract is next dilated, after which the access sheath is installed (arrow: Radiological image of the stone);  
d: Endoscopic view of the stone;  
e: A nephroscope is employed to locate the stone, which is subsequently fragmented using a lithotripter;  
f: Finally, a grasper and the nephroscope are employed to remove any stone fragments

### Data analysis and statistics

The Kolmogorov Smirnov test was applied to determine normality of measurable data. Numerical variables were expressed as median values (interquartile range [IQR]:25th-75th percentile) and as number and (%) for nominal variables. Differences in categorical variables were evaluated using the chi-square test. Kruskal-Wallis test were applied to assess statistically significant differences among the groups. The Bonferroni-corrected Mann-Whitney U test was applied to determine the source of significance in variables identified as significant. A  $p$  values  $<0.05$  were regarded as statistically significant. Data analysis was performed on SPSS 25 (Statistical Package for

Social Sciences- IBM Corp., Armonk, NY, USA) software.

### Results

Four hundred sixty-two patients (179 female, 283 male) with a mean age of 48 (36-58) years were included in the study. The patients' mean BMI value was 28.7 (24.85-31.78)  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Stones were on the left side in 229 (49.6%) patients, and the most common location was the pelvic region, in 29% of patients. Mean stone area was 377 (297-639)  $\text{mm}^2$ , and mean operative time was 70 (60-88.5) minutes. Mean hemoglobin drop was 1.6 (1.1-2.4)  $\text{g}/\text{dL}$  and mean length of hospital stay was 3 (3-4) days and the stone-free rate was 81.8%.

The four groups were homogeneous in terms of preoperative laboratory values, preoperative positive urine culture, side of PNL, stone location, stone size, access number, operative time, hemoglobin drop, hospital stay, stone free and complication rates. As expected, the prevalence of DM, age, and American Society of Anesthesia 3 score were all higher in the

groups with obesity. The proportion of female patients was statistically significantly higher in Group 4 than in the other groups ( $p=0.001$ ). No difference was observed between groups 1, 2 and 3 in terms of proportions of female patients. The preoperative characteristics in each group are listed in Table 1.

**Table 1.** Detailed information of patients in the study

Variables	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p value
<b>N, %</b>	121 (26.2%)	159 (34.4%)	133 (28.8%)	49 (10.6%)	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	23.85 (22.46-24.37)	28.4 (27.2-29.1)	31.78 (30.7-32.78)	36.4 (35.85-38.25)	<0.001
<b>Age (years)*</b>	38 (29-51.5)	49 (38-58)	53 (42.5-62)	50 (42-59.5)	<0.001
<b>Sex, (n, %)</b>					
<b>Female</b>	35 (28.9%)	56 (35.2%)	58 (43.6%)	30 (61.2%)	0.001
<b>Male</b>	86 (71.1%)	103 (64.8%)	75 (56.4%)	19 (38.8%)	
<b>History of diabetes, (n, %)</b>	8 (6.6%)	17 (10.7%)	22 (16.5%)	24 (49%)	<0.001
<b>Preoperative laboratories*</b>					
<b>Blood WBC, (K/uL)</b>	7.2 (6.4-7.96)	7.2 (6.3-8)	7.2 (6.4-8.1)	7.3 (6.5-8.4)	0.77
<b>Blood Platelet, (K/uL)</b>	231 (196.5-278)	238 (209-280)	243 (198-280)	231 (196.5-279)	0.33
<b>Blood Hemoglobin, (g/dL)</b>	14 (12.8-15.1)	13.7 (12.72-14.9)	13.8 (12.6-14.9)	13.6 (12.75-14.85)	0.67
<b>Serum Creatinin, (mg/dL)</b>	0.82 (0.7-0.91)	0.81 (0.7-0.97)	0.77 (0.63-0.96)	0.78 (0.65-0.9)	0.19
<b>Positive urine culture, (n, %)</b>	24 (19.8%)	27 (17%)	15 (11.3%)	9 (18.4%)	0.28
<b>Side of PNL (n, %)</b>					0.51
<b>Right</b>	55 (45.5%)	83 (52.2%)	67 (50.4%)	28 (57.1%)	
<b>Left</b>	66 (54.5%)	76 (47.8%)	66 (49.6%)	21 (42.9%)	
<b>Stone location (n, %)</b>					0.09
<b>Pelvis</b>	29 (24%)	57 (35.8%)	38 (28.6%)	10 (20.4%)	
<b>Isolated calyx</b>	34 (28.1%)	40 (25.2%)	35(26.3%)	10 (20.4%)	
<b>Pelvis+Calyx</b>	33 (27.2%)	28 (17.6%)	37 (27.8%)	10 (20.4%)	
<b>Staghorn</b>	25 (20.7%)	34 (21.4%)	23 (17.3%)	19 (38.8%)	
<b>Stone size (mm<sup>2</sup>)*</b>	393 (294-614)	361 (294-550)	373 (298-610)	456 (312.5-986)	0.29
<b>ASA score (n, %)</b>					<0.001
<b>ASA I</b>	79 (65.3%)	69 (43.4%)	52 (39.1%)	11 (22.4%)	
<b>ASA II</b>	35 (28.9%)	70 (44%)	63 (47.4%)	27 (55.1%)	
<b>ASA III</b>	7 (5.8%)	20 (12.6%)	18 (13.5%)	11 (22.4%)	
<b>Access number*</b>	1 (1-1.5)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-2)	0.19
<b>Hemoglobin drop (g/dL)*</b>	1.7 (1.13-2.3)	1.52 (1.1-2.5)	1.6 (1.1-2.3)	1.6 (1-2.8)	0.92
<b>Operative time (minute)*</b>	70 (60-85)	65 (55-85)	70 (60-90)	72 (55-90)	0.08
<b>Hospital stay (day)*</b>	3.3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-4)	3 (3-4)	0.05
<b>Stone Free (n, %)</b>	100 (82.6%)	129 (81.1%)	110 (82.7%)	39 (79.6%)	0.95

\*Data presentation of median and interquartile range (IQR, 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile)  
 ASA, American Society of Anesthesia; BMI, Body mass index  
 PNL, Percutaneous nephrolithotomy; WBC, White blood cell

Residual stone area increased in line with BMI values in this study. The increase in amount of residual stone was only statistically significant between Group 1 and Group 4 (Table 2).

Complications requiring Grade 2 or higher invasive procedures according to the modified

Clavien classification system developed in 76 (16.4%) patients. The most severe complications were sepsis in three patients, myocardial infarction in one, and selective angi-embolization in one. No patients developed nephrectomy or died due to complications (Table 3).

**Table 2.** Residual stone area of groups (Data presentation of median and interquartile range (IQR, 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile)

Variables	Overall	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p value
N	84	21	30	23	10	
Residu size (mm <sup>2</sup> )	44 (24-62)	28 (19.5-51.5)	41 (23.5-56.75)	44 (28-64)	64 (52-82.75)	0.048*

\* Group 1 and Group 2,  $p=0.33$ ; Group 1 and Group 3,  $p=0.14$ ; Group 1 and Group 4,  $p=0.009$   
Group 2 and Group 3,  $p=0.54$ ; Group 2 and Group 4,  $p=0.033$ ; Group 3 and Group 4,  $p=0.07$

**Table 3.** Complication rates in groups

Complication, N (%)	Overall (n=462)	Group 1 (n=121)	Group 2 (n=159)	Group 3 (n=133)	Group 4 (n=49)	p value
<b>Total</b>						
<b>Blood transfusion</b>	76 (16.4%)	20 (16.5%)	23 (14.5%)	23 (17.3%)	10 (20.4%)	0.19
<b>DJS insertion</b>	40 (8.6%)	10 (8.3%)	13 (8.2%)	13 (6.7%)	4 (8.2%)	
<b>URS</b>	15 (3.2%)	4 (3.3%)	4 (2.5%)	5 (3.8%)	2 (4.1%)	
<b>Hydrotorax</b>	9 (1.9%)	4 (3.3%)	3 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (2%)	
<b>Sepsis</b>	3 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.8%)	-	
<b>Primer repair</b>	3 (0.6%)	-	1 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (2%)	
<b>Urinoma</b>	2 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	-	-	
<b>Embolization</b>	2 (0.4%)	-	-	1 (0.8%)	1 (2%)	
<b>Myocardial infarction</b>	1 (0.2%)	-	-	1 (0.8%)	-	
	1 (0.2%)	-	-	-	1 (2%)	

DJS, Double J stent; URS, Ureterorenoscopy

## Discussion

This study investigated of the effects of obesity on PNL outcomes and complications. The findings indicate a correlation between obesity and residual-stone area, with residual-stone area increasing in line with degree of obesity. This increase was only statistically significant in Group 1 and Group 4, however, and not among the other groups. Despite the differences in obesity levels, no difference was observed in surgical outcomes. Operative time, hemoglobin drop, stone-free rate, hospital stay, and overall complication rate were also comparable between the BMI groups.

The European Association of Urology (EAU) guidelines recommend shockwave lithotripsy (SWL) or flexible ureterorenoscopy (F-URS) as first-line interventions for the treatment of kidney stones less than 2 cm in size [4]. The application of SWL is limited in patients with morbid obesity, however, due to a weight limit, difficulty in stone localization, and increased skin-to-stone distance, with poor results being observed in patients with a large stone burden [4, 9]. The use of F-URS in patients with large stones entails the risk of a prolonged operation time, secondary procedure, and secondary anesthetic. The EAU therefore recommends PNL as the gold standard

for the treatment of renal stones larger than 2 cm [4]. Obesity nonetheless presents a number of problems in PNL. Patients with obesity may present various technical challenges, such as with anesthesia, patient positioning, proper radiological visualization of the stone, increased skin-to-collecting-system distance, the need for extra-long devices, and nephrostomy-tube dislodgement. Despite all these problems, similar stone-free and complication rates were reported with PNL among patients with and without obesity in single-center studies [6-8,10]. Consistent with these studies, no relationship was found between obesity and operative success rates in the present study, and our results indicate that PNL outcome is independent of BMI.

Percutaneous nephrolithotomy may be prolonged in patients with obesity for such reasons as difficulty in positioning, in working with long equipment, and in attaching the nephrostomy tube to the skin, as well as poor radiological visualization of the stone and frequent working-sheath displacement. In a meta-analysis of 4.962 patients, however, Zhou et al. [6] reported no significant difference in operative time between patients with and without obesity, although it was significantly longer in patients with super-obesity (>40 kg/

m<sup>2</sup>). No statistically significant association was observed between obesity and operative time in studies with a similar design to that of the present study [7, 8, 11].

The residual stone area in the present study was higher in Group 4 than in the other groups. However, the difference in this elevation was only statistically significant between Group 4 and Group 1. No significant difference in residual stone area was observed between the other groups. The prone position reduces total lung capacity and functional residual capacity due to abdominal compression associated with muscle relaxation. At the same time, compression of the vena cava inferior is hazardous and reduces oxygenation due to potentially reducing the amount of blood reaching the heart [12]. Increased obesity also increases the risk of venous thromboembolism [13]. We attribute the higher residual stone area in Group 4 to the surgeon avoiding secondary manipulations (use of flexible cystoscopy, avoiding removal of large stones due to sheet safety, avoiding extra access despite a high stone area) that might reduce the amount of residual stone out of a desire to conclude the case early due to anesthetic and thromboembolic complications.

Urinary tract stone development is associated with various geographical, climatic, ethnic, and genetic factors, of which obesity is one. Obesity is an independent risk factor for urinary tract disease for both sexes, and also for recurrence of the disease, and stone formation increases in line with the degree of obesity [14, 15]. Insulin receptors in the renal tubular epithelium increase in obesity, and hydrogen ions excreted and passing into urine also therefore increase. The amount of free fatty acid released into urine secondary to obesity also rises. For all these reasons, urinary pH values decrease and the risk of urinary tract stone disease increases. Obesity also alters the biochemical content of urine, with levels of sodium, calcium, uric acid, sulfate, phosphate, oxalate, and cysteine all increasing. Levels of urinary citrate and magnesium, stone inhibitors, also decrease in patients with obesity. Urinary supersaturation and inhibitor substance levels in urine therefore decrease [16]. The risk of obesity-related urinary tract stone disease rises for all these reasons. Some studies have reported a higher stone area in patients with obesity, while others

have observed no difference [7, 10, 17, 18]. Interestingly in the present study, stone area was higher in patients with normal weight compared to individuals with overweight and class 1 obesity. The highest stone area in this study was in Group 4, although this elevation was not statistically significant.

No significant difference was observed between the groups in this study even when complications were grouped based on modified Clavien classification systems. Myocardial infarction developed in one patient in Group 4, who was discharged after medical treatment. Arteriovenous fistula developed in one patient in Group 3, who was successfully treated with selective embolization. No patients developed nephrectomy or died due to complications.

There are several limitations to this study, including its retrospective and single-center nature. The number of patients in Group 4 was also very small. Further prospective, multi-center studies are therefore now needed to better interpret the current findings and to identify potential new risk factors.

Although not statistically significant, the results of this study indicate that residual stone area increases in line with obesity. A significant difference was only observed between individuals with class 2 obesity and normal patients in this study. Additionally, PNL is an effective method with high success and low complication rates that can therefore be safely applied safely in patients both with and without obesity.

**Conflicts of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.

## References

1. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2008;32:1431-1437. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102>
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed June 10, 2021
3. Mari A, Abufaraj M, Mansy K, Sievert KD. Obesity and its implications on nononcological urological surgery. *Curr Opin Urol* 2017;27:456-463. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000430>

4. Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69:475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>
5. Bolat MS, Akdeniz E. Can CROES nephrolithometric nomogram predict postoperative outcomes of percutaneous nephrolithotomy?. *New J Urol* 2017;12:25-31.
6. Zhou X, Sun X, Chen X, et al. Effect of obesity on outcomes of percutaneous nephrolithotomy in renal stone management: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2017;98:382-390. <https://doi.org/10.1159/000455162>
7. Dauw CA, Borofsky MS, York N, Lingeman JE. Percutaneous nephrolithotomy in the superobese: a comparison of outcomes based on body mass index. *J Endourol* 2016;30:987-991. <https://doi.org/10.1089/end.2016.0437>.
8. Isoglu CS, Suelozgen T, Boyacioglu H, Koc G. Effects of body mass index on the outcomes of percutaneous nephrolithotomy. *Int Braz J Urol* 2017;43:698-703. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0678>
9. Dede O, Şener NC, Baş O, Dede G, Bağbancı M. Does morbid obesity influence the success and complication rates of extracorporeal shockwave lithotripsy for upper ureteral stones?. *Turk J Urol* 2015;41:20-23. <https://doi.org/10.5152/tud.2015.94824>
10. Torrecilla Ortiz C, Meza Martínez AI, Vicens Morton AJ, et al. Obesity in percutaneous nephrolithotomy. Is body mass index really important?. *Urology* 2014;84:538-543. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.03.062>
11. El Assmy AM, Shokeir AA, El Nahas AR, et al. Outcome of percutaneous nephrolithotomy: effect of body mass index. *Eur Urol* 2007;52:199-204. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.049>
12. Fuller A, Razvi H, Denstedt JD. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: outcomes in the morbidly obese patient-a case control analysis. *Can Urol Assoc J* 2014;8:393-397. <https://doi.org/10.5489/cuaj.2258>
13. Parkin L, Sweetland S, Balkwill A, Green J, Reeves G, Beral V. Million Women Study Collaborators. Body mass index, surgery, and risk of venous thromboembolism in middle-aged women: a cohort study. *Circulation* 2012;125:1897-1904. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063354>
14. Nowfar S, Palazzi Churas K, Chang DC, Sur RL. The relationship of obesity and gender prevalence changes in United States inpatient nephrolithiasis. *Urology* 2011;78:1029-1033. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.04.011>
15. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455-462. <https://doi.org/10.1001/jama.293.4.455>
16. Sarica K. Obesity and stones. *Curr Opin Urol* 2019;29:27-32. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000557>
17. Mosli HA, Mosli HH. Increased body mass index is associated with larger renal calculi. *Urology* 2012;80:974-979. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.027>
18. Ferreira TAC, Dutra MMG, Vicentini FC, et al. Impact of Obesity on Outcomes of Supine Percutaneous Nephrolithotomy. *J Endourol* 2020;34:1219-1222. <https://doi.org/10.1089/end.2020.0576>

**Ethics committee approval:** Health Sciences University, approved by the Samsun Training and Research Hospital, Non-Interventional Clinical Research Ethical Committee (date: 29.01.2020 and ref no. GOKA/2020/4/19).

#### **Contributions of the authors to the article**

K.O. analyzed data, wrote the paper, and prepared the manuscript. E.A. designed and performed the paper, analyzed data, wrote the paper, and prepared the manuscript. M.G. supervised the research and prepared the manuscript. M.B.U. supervised the data, analysis and prepared the manuscript. S.T.C. analyzed data and prepared the manuscript. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.



## Evaluation of knowledge and awareness levels of drugs used in smoking cessation treatment

### Sigara bırakma tedavisinde kullanılan ilaçların bilgi ve farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi

Mustafa Çam, Ercan Akşit

Gönderilme tarihi:01.01.2022

Kabul tarihi:08.04.2022

#### Abstract

**Purpose:** Smoking is among the modifiable risk factors for cardiovascular diseases and stroke. In the follow-ups after quitting this habit, it has been shown that there is a decrease in the mortality rate related to the cardiovascular system and an increase in the quality of life of the patients. In this study, it was aimed to investigate the awareness of the drugs used in smoking cessation on patients and healthy individuals.

**Materials and methods:** Our study was planned as cross-sectional. Patients who applied with any complaints and 198 volunteers from healthcare professionals working in the hospital were included. With the questions in the questionnaire, it was aimed to learn the awareness levels about the drugs used in smoking cessation.

**Results:** In our study, it was determined that women and other professionals did not have statistically significant information in the question in which the effects of these drugs on pulse and blood pressure levels were evaluated. The statement that individuals in other occupational groups did not know about the effect of bupropion treatment on this system was found to be statistically significantly higher ( $p<0.01$ ).

**Conclusion:** In our study, participants' awareness of smoking cessation treatments was found to be low. Knowing these treatments and being able to prescribe these drugs safely if their patients are stable will have a very important place in the fight against smoking.

**Key words:** Smoking cessation, cardiovascular risk, awareness.

Cam M, Aksit E. Evaluation of knowledge and awareness levels of drugs used in smoking cessation treatment. Pam Med J 2022;15:571-582.

#### Öz

**Amaç:** Sigara kullanımı kardiyovasküler hastalıklar ve inmede değiştirilebilir risk faktörleri içinde yer almaktadır. Bu alışkanlığın bırakılmasının ardından yapılan takiplerde kardiyovasküler sistem ile ilgili mortalite oranında düşme olduğu ve hastaların yaşam kalitelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada sigara bıraktırmada kullanılan ilaçların hastalar ve sağlıklı bireyler üzerinde farkındalığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamız kesitsel olarak planlanmıştır. Herhangi bir şikayetle başvuran hastalar ve hastanede çalışan sağlık profesyonellerinden 198 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Ankette yer alan sorular ile sigara bırakmada kullanılan ilaçlarla ilgili farkındalık düzeylerinin öğrenilmesi amaçlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda, bu ilaçların nabız ve tansiyon düzeylerine etkilerinin değerlendirildiği soruda, kadın ve diğer profesyonellerin istatistiksel olarak anlamlı bilgilere sahip olmadığı belirlendi. Diğer meslek gruplarındaki bireylerin bupropion tedavisinin bu sistem üzerindeki etkisini bilmedikleri ifadesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,01$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda katılımcıların sigara bırakma tedavileri konusundaki farkındalıkları düşük bulunmuştur. Bu tedavilerin bilinmesi, hastalar stabil ise güvenle bu ilaçları reçete edebilmek sigara kullanımı ile mücadelede çok önemli bir yer tutacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Sigara bırakma, farkındalık, kardiyovasküler risk.

Çam M, Akşit E. Sigara bırakma tedavisinde kullanılan ilaçların bilgi ve farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2022;15:571-582.

## Introduction

Approximately 1 billion people smoke worldwide resulting in the deaths of more than 6 million people each year [1].

Defined by the World Health Organization as the single most preventable cause of illness and death, tobacco use falls under three principal categories: non-smokers, defined as those who have never smoked; people who have quit smoking, defined as people who have smoked, but have not smoked for a period of time (at least 6 months); and smokers, defined as people who currently smoke regularly or sporadically. According to data from 2016, 40.1% of men in Turkey smoke, while 13.3% of women smoke, with the figure standing at 26.5% for the general population [2, 3].

Although there are many studies on the factors affecting the success of smoking cessation, the results obtained in these studies differ. Motivation and determination, sociodemographic characteristics, addiction, psychological and environmental factors and comorbidities (cancer, chronic cardiopulmonary disease, and chronic diseases) are prominent factors affecting smoking cessation [2].

In studies on smoking, which is one of the modifiable risk factors with respect to cardiovascular diseases (CVD) and stroke, in 2-year follow-up periods after quitting, it has been shown that there is a 36% decrease in cardiovascular-related mortality and a 15-61% decrease in mortality after myocardial infarction in individuals who quit smoking, in addition to a significant increase in the quality of life of the patients [4-7].

There are three types of drug therapies approved by the American Food and Drug Administration (FDA): nicotine replacement therapy (NRT), varenicline (a nicotinic receptor partial agonist) and bupropion (an antidepressant, sympathomimetic amphetamine analog) [8, 9].

To the best of our knowledge, it's the first study that examining the awareness of smoking cessation drugs among physicians and patients. This study aims to investigate the awareness levels of individuals about drugs used for smoking cessation.

## Materials and methods

### Study population

The data of this study was carried out with the approval of the local ethics committee. In this cross-sectional study, patients who applied to the Cardiology and Neurology clinics of our University Hospital between 01.10.2020-31.01.2021 with any complaints and volunteers from the health professionals working in the same hospital were included. Through the questions in the questionnaire, 198 people were interviewed regardless of their smoking status, and it was aimed to determine the awareness levels of the drugs used for smoking cessation.

Oral and written information in relation to the study was given to potential participants, and volunteers from whom written consent was obtained were included in the study. An information meeting was held with participants before the questionnaires were distributed, with the questionnaire covering the demographic characteristics of participants, their level of knowledge and opinions about their smoking status and the drugs used for smoking cessation.

During the data collection phase of the study, the questionnaires were administered by physicians working in the neurology and cardiology departments via face-to-face interviews.

### Statistical analysis

The SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) program was used to analyze the variables. Fisher-Freeman-Holton tests were used together with the Monte Carlo Simulation technique to compare categorical variables with each other. Column ratios were compared with each other and expressed according to Benjamini-Hochberg corrected *p*-value results. While quantitative variables were expressed as mean (standard deviation) and median (minimum/maximum) in the tables, categorical variables were shown as n (%). Variables were evaluated at the 95% confidence level, and a *p*-value less than 0.05 was considered significant.

## Results

The mean age of the individuals included in the study was 48.4±11.8 years. The demographic data of individuals were summarized in Table 1.



**Table 1.** Demographic data of the participants

<b>Age, Mean (SD) - Median (min/max)</b>	43.4 (11.8) - 44 (2/77)
	<b>n (%)</b>
<b>Gender, <sub>n (%)</sub></b>	
Female	83 (41.9)
Male	115 (58.1)
<b>Marital status</b>	
Married	164 (82.8)
Single	26 (13.1)
Divorced	8 (4.0)
<b>Children</b>	
Absent	60 (30.3)
Present	138 (69.7)
<b>Education</b>	
Primary school graduate	10 (5.1)
Secondary school graduate	8 (4.0)
High school graduate	8 (4.0)
College graduate	172 (86.9)
<b>Occupation</b>	
Other	125 (63.1)
Student	20 (10.1)
Physician	53 (26.8)
<b>Place of residence</b>	
City Center	176 (88.9)
County	19 (9.6)
Village or Town	3 (1.5)
<b>Income Level</b>	
Very low	5 (2.5)
Low	19 (9.6)
Satisfactory	65 (32.8)
High	79 (39.9)
Very high	30 (15.2)
<b>Current Smoking Status</b>	
Yes, Daily	102 (51.5)
Yes, but not everyday	28 (14.1)
No	68 (34.3)

The awareness levels of the individuals, who completed the questionnaire about the drugs used in smoking cessation were compared according to their gender, education level and occupation.

In the question which evaluates the reason for starting smoking, individuals who were graduated from college reported any significant reason compared to individuals from other education levels ( $p=0.39$ ). No difference was seen between gender and occupational groups ( $p>0.05$ ).

While there was no difference by gender and education level in the comparison of the attitudes of the relatives of the participants about smoking ( $p>0.05$ ), in the evaluation made according to the occupational groups, it was found that physicians' relatives had a statistically significant effect on smoking cessation ( $p=0.017$ ).

While no difference was found according to gender and education level in the comparison of drug therapy methods for smoking cessation ( $p>0.05$ ), it was seen that participants who did

not wish to avail of NRT and bupropion treatment, and who stated that they did not use any method were statistically significantly higher in other professions than physicians and students ( $p < 0.01$ ). In the evaluation of the individual side-effects profiles of drug cessation methods, it was seen that 79.5% of female participants did not know about the side effects of these methods and this rate was statistically significantly higher than in male participants. It was also found that complaints of palpitations and shortness of breath were significantly higher in female participants than in their male counterparts, and headache symptoms were significantly higher in men than in women among those describing side effects ( $p = 0.003$ ). In the comparison made according to occupational groups, it was reported that other occupational groups were statistically significantly less knowledgeable about side effects than physicians and students. Physicians reported that they did not feel any side effects at a significantly higher rate compared to that reported in students ( $p < 0.01$ ). The individuals smoking cessation experiences and their methods were summarized at Table 2.

When asked about the most potent drug to the participants, it was determined that men found bupropion to be significantly more potent than women and female participants did not find any drug potent. ( $p = 0.025$ ) (Table 3). In the

comparison made according to occupational groups, it was seen that individuals in other occupational groups reported that they did not have statistically significant knowledge, while physicians found bupropion and students found NRT stronger ( $p > 0.01$ ).

In the question in which the effects of drugs used in smoking cessation were evaluated on pulse and blood pressure levels in normal healthy individuals, it was found that women did not have a significant level of knowledge compared to men in the comparison made according to gender ( $p = 0.003$ ). When the same question was asked to the occupational group, it was determined that the other occupational groups did not have statistically significant information ( $p < 0.01$ ) (Table 3).

In the evaluation of the effects of drugs on the cardiovascular system, the lack of knowledge of female participants and participants from other occupational groups about the effects of NRT and varenicline treatments on this system was found to be statistically significantly higher ( $p > 0.01$ ,  $p > 0.01$ ). The lack of knowledge on the part of participants in other occupational groups about the effect of bupropion treatment on the cardiovascular system was also found to be statistically significantly higher ( $p < 0.01$ ).

**Table 2.** The individuals smoking cessation experiences and their methods

<b>Smoking Cessation Experience and Reasons</b>	<b>n (%)</b>
None	165 (55.2)
Financial reasons	14 (4.7)
Religious reasons	11 (3.7)
Experiencing health problems	25 (8.4)
Fear of having health issues	39 (13.0)
Presence of relatives who had smoking-related health problems	19 (6.4)
Anti-smoking public service announcements	5 (1.7)
Images on cigarette packs	8 (2.7)
Warning phrases on cigarette packs	7 (2.3)
Smoking bans in closed areas	6 (2.0)
<b>Smoking Cessation Methods Knowledge</b>	<b>n (%)</b>
Nicotine replacement therapy (NRT)	10 (5.1)
Varenicline(Champix)	24 (12.1)
Bupropion (Zyban)	19 (9.6)
Varenicline (Champix) + Bupropion (Zyban)	5 (2.5)
NRT + Varenicline (Champix)	4 (2.0)
None	136 (68.7)

**Table 3.** Participants' smoking attitudes and awareness of smoking cessation drugs

	Gender				Education				Occupation							
	Female <sup>a</sup>		Male <sup>b</sup>		Primary school <sup>a</sup>		Middle school <sup>b</sup>		High school <sup>c</sup>		College <sup>d</sup>		Student <sup>e</sup>		Doctor <sup>c</sup>	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>1. How did your relatives' smoking affect you?</b>	0.188															
Didn't affect at all	55 (66.3)	62 (53.9)	6 (60.0)	7 (87.5)	6 (75.0)	98 (57.0)	82 (65.6) <sup>c</sup>	9 (45.0)	26 (49.1)	0.876						
Caused me to take care of smoking	18 (21.7)	28 (24.3)	3 (30.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	41 (23.8)	28 (22.4)	5 (25.0)	13 (24.5)							
Prevented me from smoking	10 (12.0)	22 (19.1)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	30 (17.4)	15 (12.0)	4 (20.0)	13 (24.5) <sup>A</sup>							
Other	0 (0.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	2 (10.0) <sup>A</sup>	1 (1.9)							
<b>2. Using a smoking cessation method</b>	0.052															
Nicotine replacement therapy (NRT)	2 (2.4)	8 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	9 (5.2)	2 (1.6) <sup>bc</sup>	4 (20.0)	4 (7.5)							
Vareniklin (Champix)	10 (12.0)	14 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	23 (13.4)	10 (8.0)	4 (20.0)	10 (18.9) <sup>A</sup>							
Bupropion (Zyban)	3 (3.6)	16 (13.9)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	17 (9.9)	5 (4.0) <sup>bc</sup>	4 (20.0)	10 (18.9)							
None	65 (78.3)	71 (61.7)	9 (90.0)	8 (100.0)	5 (62.5)	114 (66.3)	107 (85.6) <sup>bc</sup>	5 (25.0)	24 (45.3)							
Vareniklin (Champix) + Bupropion (Zyban)	1 (1.2)	4 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.9)	1 (0.8)	1 (5.0)	3 (5.7) <sup>A</sup>							
NRT + Vareniklin (Champix)	2 (2.4)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	0 (0.0)	2 (10.0) <sup>A</sup>	2 (3.8) <sup>A</sup>							
<b>3. If you have used a smoking cessation method, have you felt any side effects?</b>	0.003															
Does not know	66 (79.5) <sup>B</sup>	73 (63.5)	9 (90.0)	8 (100.0)	5 (62.5)	117 (68.0)	107 (85.6) <sup>bc</sup>	5 (25.0)	27 (50.9) <sup>B</sup>	0.643						
Headache	3 (3.6)	12 (10.4) <sup>A</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (8.7)	1 (0.8)	7 (35.0) <sup>Ac</sup>	7 (13.2) <sup>A</sup>							
Palpitation	2 (2.4)	10 (8.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (7.0)	4 (3.2)	3 (15.0) <sup>A</sup>	5 (9.4)							
Nausea and or vomiting	2 (2.4)	7 (6.1)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	7 (4.1)	3 (2.4)	2 (10.0)	4 (7.5)							
Abdominal pain	5 (6.0)	5 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (5.8)	3 (2.4)	2 (10.0)	5 (9.4) <sup>A</sup>							
Chest Pain	0 (0.0)	4 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	3 (1.7)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.8)							
Shortness of breath	0 (0.0)	4 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.3)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.8)							
Headache + Palpitation	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (0.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)							
Palpitation + Shortness of breath	3 (3.6) <sup>B</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	1 (0.8)	1 (5.0)	1 (1.9)	0.001						

Fisher Freeman Halton (Monte Carlo); Post Hoc Test: Benjamini-Hochberg correction<sup>a, ABCD</sup> express meaning according to the relevant groups.

**Table 3.** Participants' smoking attitudes and awareness of smoking cessation drugs

	Gender		Education				Occupation			p
	Female <sup>A</sup> n (%)	Male <sup>B</sup> n (%)	Primary school <sup>A</sup> n (%)	Middle school <sup>B</sup> n (%)	High school <sup>C</sup> n (%)	College <sup>D</sup> n (%)	Other <sup>A</sup> n (%)	Student <sup>B</sup> n (%)	Doctor <sup>C</sup> n (%)	
<b>4. What do you think is the effect of these drugs on smoking cessation?</b>										
No information	66 (79.5) <sup>B</sup>	73 (63.5)	9 (90.0)	8 (100.0)	5 (62.5)	117 (68.0)	107 (85.6) <sup>BC</sup>	5 (25.0)	27 (50.9) <sup>B</sup>	<0.001
Ineffective	3 (3.6)	16 (13.9) <sup>A</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	18 (10.5)	5 (4.0)	5 (25.0) <sup>A</sup>	9 (17.0) <sup>A</sup>	
Less effective	10 (12.0)	12 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	21 (12.2)	6 (4.8)	6 (30.0) <sup>A</sup>	10 (18.9) <sup>A</sup>	
Very efficient	4 (4.8)	14 (12.2)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	16 (9.3)	7 (5.6)	4 (20.0) <sup>A</sup>	7 (13.2)	
<b>5. Which of these drugs do you think is the strongest?</b>										
No information	30 (36.1)	41 (35.7)	4 (40.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	59 (34.3)	58 (46.4) <sup>BC</sup>	1 (5.0)	12 (22.6)	<0.001
Nicotine replacement therapy (NRT)	3 (3.6)	8 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	9 (5.2)	2 (1.6)	5 (25.0) <sup>AC</sup>	4 (7.5) <sup>A</sup>	
Vareniklin (Champix)	6 (7.2)	13 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (11.0)	9 (7.2)	4 (20.0)	6 (11.3)	
Bupropion (Zyban)	2 (2.4)	14 (12.2) <sup>A</sup>	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	14 (8.1)	4 (3.2)	3 (15.0) <sup>A</sup>	9 (17.0) <sup>A</sup>	
None	42 (50.6) <sup>B</sup>	39 (33.9)	5 (50.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	71 (41.3)	52 (41.6)	7 (35.0)	22 (41.5)	
<b>6. How do you think these drugs affect normal healthy people on blood pressure and pulse?</b>										
No information	65 (78.3) <sup>B</sup>	65 (56.5)	9 (90.0)	8 (100.0)	5 (62.5)	108 (62.8)	98 (78.4) <sup>BC</sup>	5 (25.0)	27 (50.9) <sup>B</sup>	<0.001
There is, but it is negligible	8 (9.6)	18 (15.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	25 (14.5)	12 (9.6)	6 (30.0) <sup>A</sup>	8 (15.1)	
There is, it is too much to matter	5 (6.0)	18 (15.7) <sup>A</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (13.4)	6 (4.8) <sup>BC</sup>	6 (30.0)	11 (20.8)	
None	5 (6.0)	14 (12.2)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	16 (9.3)	9 (7.2)	3 (15.0)	7 (13.2)	

Fisher Freeman Halton (Monte Carlo); Post Hoc Test: Benjamini-Hochberg correction, <sup>A,B,C,D</sup> express meaning according to the relevant groups.

**AN INVESTIGATION of AWARENESS of QUITTING SMOKING METHODS BETWEEN PATIENTS AND HEALTHY INDIVIDUALS**  
**SURVEY**

<b>Date of Application</b>	:	
<b>Pollster</b>	:	
<b>The person who controls</b>	:	
<b>Survey no</b>	:	

ÇANAKKALE – 2020

**Demographic Features**

1. Gender : 1. Female 2. Male
2. Age : .....
3. Marital Status : 1. Married 2. Single 3. Divorced/widow
4. Do you have children? : 1. Yes (How many ? ..... ) 2. No
5. Education Level. "What is the highest degree or level of education you have completed?"

1. Not Literate	3. Primary School	5. High School
2. Literate	4. Some High School	6. Bachelor's Degree

6. Occupation (your job) (How do you pay cost of living?)
- .....

7. Where do you live? 1. Center of Çanakkale 2. Town Center 3. Countryside

8. What do you think about your salary?

1. Very Bad	2. Bad	3. Average	4. Good	5. Excellent
-------------	--------	------------	---------	--------------

**Questions about Smoking**

9. Do you still smoke?

1. ( ) Yes. Everyday.	2. ( ) Yes. Sometimes.	3. ( ) No.
-----------------------	------------------------	------------

10. If you smoked in a period of your life, please indicate starting point: .....

11. If you have smoked at any point in your life, please indicate how many cigarettes you smoked. (except from temporary quitting): ..... years

12. What do you think might be your reason for starting smoking?

1. ( ) Curious	2. ( ) Peer influence	3. ( ) Boredom, stress, depression
4. ( ) No reason	5. ( ) To lose weight	6. ( ) Other .....

13. If you have had previous quitting of smoking experience, please state the reason (you can choose more than one option).

1. Economic Issues
2. Religious Issues
3. Having some health problems.
4. To fear having health problems.
5. Seeing that there are health problems related with smoking around
6. Anti-smoking public service announcements in television and print media
7. Visuals on cigarettes packages
8. Warnings on cigarettes packages
9. Smoking ban applied in closed areas
10. Other anti-smoking studies (If yes, please state .....
11. Other .....

14. Do any of your relative smoke?

1. ( ) Yes (If yes, please state your relation) .....	2. ( ) No
--	-----------

If yes, indicate who it is.

1. ( ) Mother	2. ( ) Father	3. ( ) Parents
4. ( ) Brother/sister	5. ( ) Aunt, uncle, niece, nephew, cousin	6. ( ) Other .....

15. How did your relatives' smoking affect you?

1. Didn't affect at all
2. Encouraged me to smoke
3. Prevented me from smoking
4. Other .....

16. Have you any friends who smoke?

1. ( ) Yes (Please indicate) .....	2. ( ) No
------------------------------------	-----------

17. How did your friends' smoking affect you?

1. Didn't affect at all
2. Encouraged me to smoke
3. Prevented me from smoking
4. Other .....

<b>Questions about Smoking Cessation Methods</b>
--

18. Which of the following quitting smoking methods do you know?

1. *Nicotine replacement therapy (NRT)*
2. *Vareniklin (Champix)*
3. *Bupropion (Zyban)*
4. none of them

19. How many of the above have you used to quit smoking?

1. *Nicotine replacement therapy (NRT)*
2. *Vareniklin (Champix)*
3. *Bupropion (Zyban)*
4. None of them

20. If you used it, did you feel any side effects?

1. Headache
2. Palpitations
3. Nausea and or vomiting
4. Abdominal pain
5. Chest Pain
6. Shortness of breath

21. What do you think is the effect of these drugs on quitting of smoking?

1. Non effective
2. Less effective
3. Effective

22. Which of these drugs do you think is the strongest?

1. *Nicotine replacement therapy (NRT)*
2. *Vareniklin (Champix)*

3. *Bupropion (Zyban)*

4. None of them

23. How do you think these drugs affect normal healthy people on blood pressure and heart rate?

1. There is, but it is negligible

2. There is, it is too much to matter

3. None

24. *Nicotine replacement therapy (NRT)* Can it be used if there is a history of cardiovascular disease?

1. Yes

2. No

25. *Vareniklin (Champix)* Can it be used if there is a history of cardiovascular disease?

1. Yes

2. No

26. *Bupropion (Zyban)* Can it be used if there is a history of cardiovascular disease?

1. Yes

2. No

27. Which drug is the most used and has study data on adolescents and pregnant women?

1. *Nicotine replacement therapy (NRT)*

2. *Vareniklin (Champix)*

3. *Bupropion (Zyban)*

4. None of them

28. Which of the drugs and methods is recommended for adolescents and pregnant women to quit smoking?

1. *Nicotine replacement therapy (NRT)*

2. *Vareniklin (Champix)*

3. *Bupropion (Zyban)*

4. Solo counseling

It was determined that other occupational groups did not have statistically significant knowledge about the studies on smoking cessation drugs used by adolescents and pregnant women ( $p < 0.01$ ).

### Discussion

In the current study, it was found that a significant percentage of the participants did not know the side effects of the drugs used for smoking cessation and their effects on the cardiovascular system, and this situation was statistically significantly higher in occupational groups other than female participants, physicians and students.

Medical treatment also plays a very important role in the fight against smoking. Among those who quit smoking, the greatest benefit is seen among individuals in the 4th decade, and for individuals in their 40s, quitting smoking is seen

to reduce smoking-related deaths by 90% [8].

NRT is seen as the most studied and safest treatment option. In a study by Mahmarian et al. [10], it was reported that NRT reduced exercise-induced ischemia in patients with CVD, while in the same study, individuals, who took NRT were reported to have an increased risk in terms of all cardiovascular events when compared to non-smokers. Cases of acute MI, coronary vasospasm, aortic dissection, vasculitis, intracranial vasospasm and intracerebral hemorrhage under NRT have been reported in various studies [10-15]. Bupropion is an antidepressant agent that causes an increase in norepinephrine and dopamine levels and is the first alternative to NRT. It was approved for use in smoking cessation in the United States of America in 1997 [16]. Although it is a sympathomimetic amphetamine analogue, it has been shown that its use does not have

a statistically significant effect on major cardiovascular events and has a cardioprotective effect [17]. It is emphasized that this effect occurs by reducing vascular stress due to its antidepressant activity [18, 19]. In a review study by Silva et al. [20], it was reported that there was no statistically significant difference between those patients using NRT, varenicline and bupropion and the placebo group in terms of major cardiovascular diseases (death due to CVD, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke). It was also reported that there was no statistically significant difference in terms of heart rate and hypertension between the patients using these three treatment options and the placebo group [21]. Varenicline, which is a partial nicotinic receptor agonist, is thought to be the most powerful active ingredient among smoking cessation treatments. Since it is a sympathomimetic agent, it is the treatment option, which has caused the most concern with respect to its potential for cardiac effects. In a report published by the FDA in 2011, adverse cardiac effects of varenicline were reported in patients with a history of CVD, while meta-analyses comparing bupropion and NRT in the following years and large-scale population-based observational cohort studies showed that varenicline did not increase cardiovascular events [21].

Although increasing compliance with the drug used in the treatment of smoking cessation, ensuring the continuity of the drug and completing the treatment, the absence of any psychiatric disease history and the provision of a free supply of the drug by individuals willing to quit smoking also increase the success of smoking cessation by increasing treatment compliance, it is known that more similar groups need to be compared in order to fully evaluate the factors affecting the success of smoking cessation [22]. In the current study, it was observed that female participants and those from other occupational populations had less knowledge about smoking cessation drugs and that with respect to the individuals included in the study there was no prominent side-effects profile in terms of the cardiovascular system in general.

In another study, it was found that factors such as age, gender, employment status, extent of cigarette consumption, depression questionnaire score and anxiety questionnaire score did not affect the success of smoking cessation. It has been reported that factors such as education level and socioeconomic level affect smoking cessation success [23].

The most commonly used drug therapies for smoking cessation today are varenicline, bupropion and NRT. The 6-month smoking cessation success was found to be 30.7% with varenicline and behavioral therapy, 10% with nicotine replacement therapy and behavioral therapy, and 22.6% with bupropion and behavioral therapy. There are different studies comparing smoking cessation treatments, and in a Cochrane analysis including 10,300 people, it was reported that varenicline was 1.52 times more effective than bupropion and 1.13 times more effective than nicotine replacement therapy [24].

In a study by Gonzales et al. [25], smoking cessation success at week 52 was reported as 21.9% with varenicline, 16.1% with bupropion, and 8.4% with placebo. They reported that the efficacy of varenicline and bupropion in smoking cessation was similar, but the efficacy of varenicline was superior to a placebo.

The most important limitations of the current study are that it was not conducted among patients, who had applied to the smoking cessation outpatient clinic, and the questionnaire we used was not designed to evaluate treatment efficacy.

In conclusion, drug therapies have an important place in countering smoking addiction, which is a very important public health problem, and it is known that these treatments are safe even in individuals with a history of cardiovascular disease. In our study, participants' awareness of smoking cessation treatments was found to be low. It is very important that physicians be aware of these treatments and be able to prescribe these drugs safely in the fight against smoking, where patients are in a stable condition.

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.



## References

1. Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017;389:1885-1906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X)
2. Türk Toraks Derneği. Sigara Bırakma Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu, Ankara 2014. Erişim adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1655>. Erişim tarihi 10.10.2018
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. Erişim adresi: <http://ohsad.org/wpcontent/uploads/2018/09/27344saglikistatistikleri-yilligi-2017-haberbulutenpdf.pdf>. Erişim tarihi 01.10.2018
4. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovic D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: metaanalysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* 2018;360:5855. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5855>
5. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
6. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939-944. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.7.939>
7. Buchanan DM, Arnold SV, Gosch KL, et al. Association of smoking status with angina and health-related quality of life after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:493-500. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001545>
8. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341-350. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211128>
9. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961>
10. Mahmarian JJ, Moye LA, Nasser GA, et al. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:125-130. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00128-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00128-9)
11. Ottervanger JP, Festen JM, de Vries AG, Stricker BH. Acute myocardial infarction while using the nicotine patch. *Chest* 1995;107:1765-1766. <https://doi.org/10.1378/chest.107.6.1765>
12. Ropchan GV, Sanfilippo AJ, Ford SE. Aortic dissection and use of the nicotine patch: a case involving a temporal relationship. *Can J Cardiol* 1997;13:525-528.
13. Van der Klauw MM, Van Hillo B, Van den Berg WH, Bolsius EP, Sutorius FF, Stricker BH. Vasculitis attributed to the nicotine patch (Nicotinell). *Br J Dermatol* 1996;134:361-364.
14. Dacosta A, Guy JM, Tardy B, et al. Myocardial infarction and nicotine patch: a contributing or causative factor? *Eur Heart J* 1993;14:1709-1711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/14.12.1709>
15. Pierce Jr JR. Stroke following application of a nicotine patch. *Ann Pharmacother* 1994;28:402. <https://doi.org/10.1177/106002809402800320>
16. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-1087. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.04.024>
17. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961>
18. Roose SP. Considerations for the use of antidepressants in patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2000;140:84-88. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.109977>
19. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EG. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1991;148:512-516. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.4.512>
20. Silva AP, Scholz J, Abe TO, Pinheiro GG, Gaya PV, Pereira AC, Santos PC. Influence of smoking cessation drugs on blood pressure and heart rate in patients with cardiovascular disease or high risk score: real life setting. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:2-6. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0180-4>
21. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:622-631. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0397>
22. Berkesoğlu C, Ozgur ES, Demir AU. Sigara bırakma başarısını etkileyen faktörler. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2018;11:355-365. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.473902>
23. Osler M, Prescott E. Psychosocial, behavioural and determinants of successful smoking cessation: a longitudinal study of Danish adults. *Tob Control* 1998;7:262-267. <https://doi.org/10.1136/tc.7.3.262>
24. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;18:CD006103. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub6>

25. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:47-55. <https://doi.org/10.1001/jama.296.1.47>

**Ethical approval:** Çanakkale Onsekiz Mart University Clinical Research Ethics Committee dated 23.09.2020 and numbered 2020-12.

#### **Contributions of authors**

M.Ç. and E.A. set up the main idea and hypothesis of the study. M.Ç. developed the theory and edited the material method section. E.A. made the evaluation of data in results section. The discussion part of the article was written by M.Ç. and E.A. reviewed, made necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

## Endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisinde intraoperatif BOS drenajının post-operatif rinore üzerine etkisi

*The effect of intraoperative CSF drainage on post-operative rhinorrhea in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery*

Emrah Çeltikçi

Gönderilme tarihi:20.03.2022

Kabul tarihi:08.06.2022

### Öz

**Amaç:** İntraoperatif BOS kaçağı ve postoperatif rinore için faydalı olabilecek intraoperatif BOS drenajını tanımlayan az sayıda çalışma olduğundan, intraoperatif BOS kaçağını azalttığını, cerrahi alan kontrolünü artırdığını ve maksimum tümör rezeksiyonuna katkıda bulunduğunu gözlemlediğimiz, klinik pratiğimizde kullandığımız bu teknik ile ilgili deneyimlerimizi paylaşmak istedik.

**Gereç ve yöntem:** Ağustos 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında endoskopik endonasal yolla opere edilen 266 hipofiz adenomu vakası retrospektif olarak incelendi. Vakalar intraoperatif dönemde lomber drenaj katateri ile BOS drenajı uygulanan ve uygulanmayan olarak iki gruba ayrıldı. Başarı kriteri postoperatif ilk 2 ay içerisinde rinore görülmemesi olarak belirlendi. İki grup arasında rinore görülmesinde anlamlı fark olup olmadığı SPSS (version 20, IBM Corp.) yazılımı kullanılarak ve Ki-kare testi ile ortaya konulmaya çalışıldı.

**Bulgular:** İntraoperatif BOS drenajı yapılan grupta 1 hastada post-operatif rinore görülürken BOS boşaltılmayan grupta 6 hastada post-operatif rinore görülmüştür ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız intraoperatif BOS drenajı sayesinde atmosfer basıncı desteğiyle diafragma sella elevasyonunun sağlanarak intraoperatif BOS kaçağının ve dolayısıyla postoperatif rinore oranlarının azaldığı yönündedir.

**Anahtar kelimeler:** Bos kaçağı, hipofiz adenomu, transsfenoidal, endoskopik cerrahi, lomber drenaj.

Çeltikçi E. Endoskopik transsfenoidal hipofiz cerrahisinde intraoperatif BOS drenajının post-operatif rinore üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:583-586.

### Abstract

**Purpose:** Since few studies describe intraoperative CSF drainage that may be beneficial for intraoperative CSF leak and post-operative rhinorrhea, we wanted to share our experience with this technique, which we observed that it reduces intraoperative CSF leakage, increases surgical field control and contributes to maximum tumor resection.

**Materials and methods:** 266 pituitary adenoma cases operated endonasal endoscopically between August 2018 and December 2019 were retrospectively analyzed. Patients were grouped as intraoperative CSF drained patients via a lumbar drainage shunt and patients who did not receive any CSF drainage intraoperatively. The success criterion was the absence of rhinorrhea postoperatively in the first two months. Whether there is a significant difference in the appearance of rhinorrhea between the two groups was determined using SPSS (version 20, IBM Corp.) software and the Chi-square test.

**Results:** In the group where the intraoperative CSF was drained post-operative rhinorrhea was observed in 1 patient, whereas 6 patients in the non-CSF drainage group had post-operative rhinorrhea and this difference was statistically significant ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Our findings suggest that diaphragma sellae elevation is achieved with the support of atmospheric pressure due to the preoperative CSF drainage, and therefore intraoperative CSF leakage and post-operative rhinorrhea rates are reduced.

**Key words:** CSF leak, pituitary adenoma, transsphenoidal, endoscopic surgery, lumbar drain.

Celtikci E. The effect of intraoperative CSF drainage on post-operative rhinorrhea in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. Pam Med J 2022;15:583-586.

## Giriş

Son on yılda, sellar ve parasellar bölgeler için endoskopik endonazal transsfenoidal yaklaşım, cerrahi aletlerin evrimi, cerrahların artan yetkinliği, minimal invaziv tekniklerin gelişmesi, yüksek etkinlik, düşük perioperatif morbidite, daha az komplikasyon, kısa iyileşme süresi ve normal hipofiz fonksiyonunun daha iyi korunabilmesi gibi avantajları nedeni ile standart yöntem haline gelmiştir [1-6].

Transsfenoidal cerrahi ile ilişkili en yaygın postoperatif komplikasyonlar beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, diyabetes insipidus ve hipopituitarizmdir [2, 3, 5-9]. Menenjit, pnömosefali, baş ağrısı ve reoperasyon gibi ek komplikasyonlara neden olabileceğinden, BOS kaçağı önemli bir komplikasyon olarak kabul edilir [1-3, 5-8]. Cerrahi alanın sınırlılığı, enstrüman manipülasyonunun kısıtlılığı ve kafa kaidesinde dural onarımın zorlukları nedeniyle bu komplikasyonu yönetmek zorlayıcıdır [6].

İntraoperatif BOS kaçağı ve postoperatif rinore için faydalı olabilecek intraoperatif BOS drenajını tanımlayan az sayıda çalışma olduğundan, intraoperatif BOS kaçağını azalttığını, cerrahi alan kontrolünü artırdığını ve maksimum tümör rezeksiyonuna katkıda bulunduğunu gözlemediğimiz, klinik pratiğimizde kullandığımız bu teknik ile ilgili deneyimlerimizi paylaşmak istedik.

## Gereç ve yöntem

Ağustos 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında endoskopik endonazal yolla opere edilen 266 hipofiz adenomu vakası, Gazi Üniversitesi Ölçme Değerlendirme ve Etik Alt Çalışma Grubu tarafından onay alınarak retrospektif olarak

incelendi. Çalışmaya eklenen hastaların tamamı popülasyonun homojenliğini sağlamak amacıyla, yalnızca sentetik greft (DURAFORM® Dural Graft Implant) kullanılarak kapama uygulanan hastalardan seçildi ve bu hastalar intraoperatif BOS boşaltılan ve BOS boşaltılmayan olarak iki gruba ayrıldı. İntraoperatif BOS drenajı uygulanan tüm hastalarda drenaj lomber drenaj katateri ile yapıldı. İntraoperatif BOS boşaltılan hasta grubunun tamamından intraoperatif 50 cc BOS boşaltıldı. Başarı kriteri postoperatif ilk 2 ay içerisinde rinore görülmemesi olarak belirlendi. İki grup arasında rinore görülmesinde anlamlı fark olup olmadığı SPSS (version 20, IBM Corp.) yazılımı kullanılarak ve Ki-kare testi ile ortaya konulmaya çalışılmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya 43 kadın 38 erkek toplam 81 hasta alınmıştır. Hastaların 43'ünde intraoperatif BOS drenajı uygulanmış olup 38 hastada intraoperatif BOS drenajı uygulanmamıştır. Yalnızca sentetik greft kullanılarak onarım yapılan bu iki grup arasında intraoperatif BOS boşaltılan grupta 1 hastada post-operatif rinore görülürken BOS boşaltılmayan grupta 6 hastada post-operatif rinore görülmüştür ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Çalışmadaki hastaların demografik özellikleri ve iki grup arasındaki fark Tablo 1'de özetlenmiştir.

## Tartışma

Bu çalışmada intraoperatif BOS drenajının hem diyafragma sellanın intraoperatif desensüsüne bağlı görüş alanı kapanması problemine bir çözüm olduğu hem de intrakraniyal basıncı atmosferik basınç seviyelerine düşürerek oluşabilecek küçük

**Tablo 1.** Hasta popülasyonunun demografik dağılımı ve BOS drenajı uygulamasının post-operatif rinoreye etkisi

	Rinore görülen	Rinore görülmeyen	p değeri
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	2 (%4,6)	41 (%95,3)	=0,31
Erkek	4 (%10,5)	34 (%89,4)	
<b>Ortalama Yaş</b>	37,7±14,3	40,75±18,1	=0,55
<b>İntraoperatif BOS drenajı</b>			
Var	1 (%2,3)	42 (%97,6)	<b>&lt;0,05</b>
Yok	6 (%15,7)	32 (%84,2)	

BOS: Beyin omurilik sıvısı

araknoidal yırtıkların intraoperatif daha fazla büyümemesi nedeniyle post-operatif rinore komplikasyonunun daha az görülmesi ile ilgili bulgularımızı paylaştık. Yapısı itibari ile subaraknoid mesafenin dışında bir yapı olan hipofiz bezini subaraknoid mesafeyle ayıran bir yapı olan diyafragma sellanın intraoperatif dönemde yapısal bütünlüğünün korunması post-operatif rinore komplikasyonunun meydana gelmemesi için tek başına en önemli etkidir.

Diyafragma sella, hipofiz bezinin üst yüzeyini kaplayan, merkezinde bir boşluk ile stalkın geçmesine izin veren araknoid bir membran olarak tarif edilebilir [5, 10]. Hipofiz adenomlarının çıkarılmasından sonra diyafragma sella, sella turcica'ya doğru sarkma eğilimindedir [7, 10]. Diyafragma sella'nın erken inişi araknoidal hasara, sekonder BOS kaçağının gelişmesine ve cerrahi alan görüşünü engellemesi nedeniyle tümörün eksik çıkarılmasına yol açar. Literatürde, diyafragma sella iniş düzeylerine göre sınıflandırılan, rezidüel tümör ve postoperatif komplikasyonlar için istatistiksel değerlendirmeler yapan iki çalışma mevcuttur [5, 10].

Çalışmalar BOS kaçağı komplikasyonuna ve nasıl önlenebileceğine odaklanmıştır ve birçok farklı onarım yöntemi bildirilmiştir [2, 3, 6, 9, 11]. Bunlardan bazıları; sentetik ve otolog greftler ile çok katmanlı kapatma, vaskülarize nazoseptal flep, yağ, fasya veya kas grefti ve Foley balonu gibi desteklerin kullanımınıdır [6, 8, 9, 11]. Klinik çalışmalarda otolog greftlerle, özellikle pediküllü nazoseptal fleplerle yapılan rekonstrüksiyonun başarılı olduğu ve postoperatif BOS drenajı ihtiyacını azalttığı vurgulanmaktadır [2, 6, 8]. Son çalışmalarda BOS kaçağı derecelendirme ve onarım yöntemleri, postoperatif BOS kaçağını etkili bir şekilde önleme yöntemi olarak tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır [1, 3, 6, 7]. Çoğu çalışma, postoperatif BOS sızıntısını önlemenin ilk adımının intraoperatif BOS sızıntısını önlemek olduğu konusunda hemfikirlerdir [3, 6, 7, 12, 13]. Diyafragma sella'nın morfolojisi intraoperatif BOS kaçağında en belirleyici faktördür.

Valsalva, bilateral juguler ven kompresyonu, hiperkapni, lomber drenaj kataterinden salın enjeksiyonu gibi yöntemlerle intrakraniyal basınç artışı oluşturulan ve bu işlemin hipofizer kitleyi inferior iterek cerrahiye katkıda bulunduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [8, 13]. Ancak bu durumda diyafragma sella da inferiora

deplase olacağından ve cerrahi görüş alanının kısıtlanması nedeniyle diyafram hasarı ve BOS kaçağı ihtimalinin artacağını düşünmekteyiz. Öte yandan tüm hipofizer kitlelerin natürü bakımından aynı olmadığı ve makroskopik özellikleri bakımından (kıvam, etraf doku ile olan ilişkisi) farklı olduğunu düşünecek olursak, literatürde bildirilmiş olan bu yöntemin teknik açıdan yetersiz kaldığını söyleyebiliriz.

Bulgularımız lomber drenaj kullanımının farklı bir amacı olarak, preoperatif BOS drenajı sayesinde atmosfer basıncı desteğiyle diyafragma sella elevasyonunun sağlanarak intraoperatif BOS kaçağının ve dolayısıyla postoperatif rinore oranlarının azaldığı yönündedir. Ayrıca diyafragma sella desensusunun endoskopik hipofiz cerrahisinde cerrahi alan görüşünü kısıtlayan esas etken olduğu göz önünde bulundurulursa, preoperatif BOS drenajı ile diyafragma sellanın elevasyonunun, cerrahi alan hakimiyetini arttırarak maksimal tümöral rezeksiyon oranına ulaşımı kolaylaştırdığı da ulaştığımız diğer bir sonuçtur.

Mevcut çalışmanın limitasyonları mevcuttur. Öncelikle çalışma retrospektif doğası itibarı ile randomize kontrollü bir çalışma değildir. BOS drenajının rinoreye etkilerinin daha iyi anlaşılması amacıyla randomize kontrollü çalışmaların yapılması şarttır. İkinci olarak drenaj uygulanan ve uygulanmayan hasta grubu kendi içerisinde homojen dağılıma sahip değildir ve hastalar adenomun büyüklüğü üçüncü ventriküle uzanımı ve pre-operatif ventriküler taşma bulguları açısından sınıflandırılmamışlardır. İlerleyen dönemlerde elde olunan verilerin büyüklüğü ve niteliği arttıkça bu parametreler de eklenerek yeni çalışmalar planlanmaktadır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

#### Kaynaklar

1. Conger A, Zhao F, Wang X, et al. Evolution of the graded repair of CSF leaks and skull base defects in endonasal endoscopic tumor surgery: trends in repair failure and meningitis rates in 509 patients. *J Neurosurg* 2018;130:861-875. <https://doi.org/10.3171/2017.11.JNS172141>
2. Strickland BA, Lucas J, Harris B, et al. Identification and repair of intraoperative cerebrospinal fluid leaks in endonasal transsphenoidal pituitary surgery: surgical experience in a series of 1002 patients. *J Neurosurg* 2018;129:425-429. <https://doi.org/10.3171/2017.4.JNS162451>

3. Han ZL, He DS, Mao ZG, Wang HJ. Cerebrospinal fluid rhinorrhea following trans-sphenoidal pituitary macroadenoma surgery: experience from 592 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:570-579. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.02.017>
4. Aghamohamadi D, Ahmadvand A, Salehpour F, et al. Effectiveness of lumbar drain versus hyperventilation to facilitate transsphenoidal pituitary (suprasellar) adenoma resection. *Anesthesiol Pain Med* 2013;2:159-163. <https://doi.org/10.5812/aapm.6510>
5. Guinto Balanar G, Abdo M, Mercado M, Guinto P, Nishimura E, Arechiga N. Diaphragma sellae: a surgical reference for transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *World Neurosurg* 2011;75:286-293. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.08.002>
6. Park JH, Choi JH, Kim YI, Kim SW, Hong YK. Modified graded repair of cerebrospinal fluid leaks in endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58:36-42. <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.58.1.36>
7. Mehta GU, Oldfield EH. Prevention of intraoperative cerebrospinal fluid leaks by lumbar cerebrospinal fluid drainage during surgery for pituitary macroadenomas. *J Neurosurg* 2012;116:1299-1303. <https://doi.org/10.3171/2012.3.JNS112160>
8. Cappabianca P, Cavallo LM, De Divitiis E. Collagen sponge repair of small cerebrospinal fluid leaks obviates tissue grafts and cerebrospinal fluid diversion after pituitary surgery. *Neurosurgery* 2002;50:1173-1174. <https://doi.org/10.1097/00006123-200110000-00020>
9. Cohen S, Jones SH, Dhandapani S, Negm HM, Anand VK, Schwartz TH. Lumbar drains decrease the risk of postoperative cerebrospinal fluid leak following endonasal endoscopic surgery for suprasellar meningiomas in patients with high body mass index. *Oper Neurosurg* 2018;14:66-71. <https://doi.org/10.1093/ons/oxp070>
10. Abdelmaksoud A, Fu P, Alwalid O, et al. Degrees of diaphragma sellae descent during transsphenoidal pituitary adenoma resection: predictive factors and effect on outcome. *Curr Med Sci* 2018;38:888-893. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1958-2>
11. Kaptain GJ, Kanter AS, Hamilton DK, Laws ER. Management and implications of intraoperative cerebrospinal fluid leak in transnasoseptal transsphenoidal microsurgery. *Neurosurgery* 2011;68:144-151. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318207b3fc>
12. Hu F, Gu Y, Zhang X, et al. Combined use of a gasket seal closure and a vascularized pedicle nasoseptal flap multilayered reconstruction technique for high-flow cerebrospinal fluid leaks after endonasal endoscopic skull base surgery. *World Neurosurg* 2015;83:181-187. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.06.004>
13. Hara T, Akutsu H, Yamamoto T, et al. Cranial base repair using suturing technique combined with a mucosal flap for cerebrospinal fluid leakage during endoscopic endonasal surgery. *World Neurosurg* 2015;84:1887-1893. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.025>

**Etik kurul onayı:** Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Ölçme ve Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu tarafından 2020-596 araştırma kodu ile onaylanmıştır.

## Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi acil servisine başvuran pankreatit hastalarının demografik verilerinin analizi ve nötrofil/lenfosit oranı ile sonlanımın ilişkisi

*Analysis of pancreatitis patients admitted to the emergency department of Suleyman Demirel University Hospital, demographic data and relationship of neutrophil/lymphocyte ratio with the outcomes*

Altın Oskay, Abdurrahman Şimşek, Kıvanç Karaman, Hamit Hakan Armağan

Gönderilme tarihi:03.06.2022

Kabul tarihi:13.06.2022

### Öz

**Amaç:** Acil serviste akut pankreatit (AP) tanısı alan hastaların demografik verilerinin ve etyolojideki etkenlerin araştırılması, laboratuvar bulgularının sonlanımla ilişkisinin belirlenmesidir.

**Gereç ve yöntem:** 2013-2017 yılları arasındaki 5 yıl süre boyunca Süleyman Demirel Üniversitesi Erişkin Acil Servisinde akut pankreatit tanısı alan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, tıbbi özeçmişleri, şikayet ve bulguları, tetkik sonuçları, sonlanımları çalışma formuna not edilmiştir. Hasta sonlanımları hastaneye yatış ve hastane içi mortalite açısından incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmadaki toplam 603 hastanın 290'ı kadın (%48,1), 313'ü erkek (%51,9)'tir. Hastaların yaş ortalamaları 59,49±18,73 yıldır. Hastaların hastaneye başvurdukları mevsimler karşılaştırıldığında kış mevsiminde 161 (%26,7) ile en fazla, 143 (%23,7) ile ilkbahar mevsiminde en az olarak hastaneye başvurdukları görülmüştür. Başlıca pankreatit nedeni bilier pankreatittir. Taburcu olan hastaların nötrofil sayısı servis ve yoğun bakıma yatan hastalardan daha düşük, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) yoğun bakıma yatan veya ölen hastalarda belirgin olarak yüksek, glukoz ve laktat dehidrogenaz değerleri yoğun bakıma yatırılan hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır. Hastane-içi mortalite %6,5 oranında saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda bilier pankreatit başlıca pankreatit nedenidir. AP'te mortalite %6,5 oranındadır. Başvuru NLR değeri yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda ve hastane-içi mortalite ile sonuçlanan olgularda anlamlı olarak yüksek seyretmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut pankreatit, bilier pankreatit, mortalite, ranson kriterleri.

Oskay A, Şimşek A, Karaman K, Armağan HH. Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi acil servisine başvuran pankreatit hastalarının demografik verilerinin analizi ve nötrofil/lenfosit oranı ile sonlanımın ilişkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:587-593.

### Abstract

**Purpose:** The aim of this study is to investigate the demographic data of the patients diagnosed with acute pancreatitis (AP), find out etiological factors and relation of laboratory data with the outcome in the emergency department.

**Materials and methods:** The data of patients diagnosed with AP in the Emergency Department of Suleyman Demirel University Hospital, between 2013 and 2017 were analyzed retrospectively. The patients' demographics, symptoms, physical examination findings, laboratory and imaging findings were noted. Patients' outcomes were evaluated in terms of hospitalization and in-hospital mortality.

**Results:** Of the 603 patients in the study, 290 (48.1%) were female and 313 (51.9%) were male. The mean age of the patients was 59.49±18.73 years. Hospital applications were mostly in the winter (n=161 [26.7%]) and the least in the spring time (n=143 [23.7%]). Primary etiology of the pancreatitis was biliary. The neutrophil counts of the discharged patients were lower than the patients hospitalized in the ward and intensive care unit. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in the patients hospitalized in the intensive care unit or died in the hospital, and the glucose and lactate dehydrogenase values were higher in the patients hospitalized in the intensive care unit. In-hospital mortality was 6.5%.

**Conclusion:** Biliary pancreatitis is the main cause of pancreatitis. Mortality in AP is 6.5%. The admission NLR value is increased significantly in patients who need intensive care and in cases resulting with in-hospital mortality.

**Key words:** Acute pancreatitis, biliary pancreatitis, mortality, ranson criteria.

Altın Oskay, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: oskayten@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4373-6280) (Sorumlu Yazar)

Abdurrahman Şimşek, Dr. Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ağrı, Türkiye, e-posta: mdsimsekabdurrahman@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1280-3292)

Kıvanç Karaman, Dr. Öğr. Üye. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye, e-posta: kiwanckaraman@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-4105-2785)

Hamit Hakan Armağan, Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, e-posta: hhakan2002@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0002-5749-3753)

Oskay A, Simsek A, Karaman K, Armagan HH. Analysis of pancreatitis patients admitted to the emergency department of Suleyman Demirel University Hospital, demographic data and relationship of neutrophil/lymphocyte ratio with the outcomes. Pam Med J 2022;15:587-593.

## Giriş

Akut pankreatit (AP) ani başlayan, sırta, göğüse ve her iki yana doğru yayılan, supin pozisyonunda kötüleşmeye eğilimli şiddetli epigastrik ağrı ile karakterizedir [1]. Nadir olarak ağrı sağ üst kadranda da hissedilebilmektedir [2]. Bulantı, kusma gibi daha hafif tablolar sıklıkla eşlik etmekle birlikte ağır olgular şok tablosu ile de sonuçlanabilmektedir [3]. AP karın ağrısının sık görülen bir nedenidir ve tanısı temel olarak hastanın anamnezine ve klinik muayene bulgularına dayanmaktadır [1]. Hastalığın şiddeti hafif lokal inflamasyondan, sistemik inflamatuvar yanıtı sekonder multisistem organ yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebilmektedir [3-5]. Birçok potansiyel etyolojik faktöre karşın, safra taşları ve alkolizm en sık nedendir. Bu nedenlerin sıklığı çeşitli yaş gruplarında farklılıklar göstermektedir [6-8]. AP'e neden olan ilaçlar konusunda fikir birliği bulunmamakla beraber 6-merkaptopürin ayrıca azatiopirin ve primer ya da sekonder hipertrigliserideminin AP gelişimi için etken olabileceği bilinmektedir [1]. Ancak AP vakalarının yaklaşık %20'sinde herhangi bir etken belirlenmemektedir [7-9].

Toplumda sıklığı 13-45/100.000 arasında görülen AP'in mortalitesi her ne kadar tıbbi gelişmelerle birlikte azalmış olsa da hala yüksek kabul edilmelidir [6].

Tanıdan anamnez ve fizik muayene ile kuşkulandırılmalıdır. Anamnez ve fizik muayenenin akut pankreatit lehine olması, lipaz ve amilaz düzeylerinin en az normalin 2-3 katından fazla olması ve görüntüleme bulgularının pankreatik inflamasyonla uyumlu olması kriterlerinin ikisinin bulunması ile AP'in tanısı koyulmaktadır [6, 10-12]. Düşük enzim düzeylerinde (düzeyleriyle), hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon yoktur [13]. AP şüphesi bulunması halinde batin tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri pankreatite ait değişiklikleri sırasıyla %73'e karşın %92 duyarlılık ve %64'e karşın %74 özgüllükle gösterebilmektedir [14].

Çalışmamızın amacı, hastanemize başvuran AP'li hastaların demografik özelliklerini incelemek, bu hastalığın etyolojisinde rol

oyunayan sebepleri ve hastaların sonlanımlarını belirleyebilmektir.

## Gereç ve yöntem

2013-2017 yılları arasındaki 5 yıl süre boyunca Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Erişkin Acil Servisi'nde akut pankreatit tanısı alan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmış, etik kurul izni Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hastane bilgi sisteminden ilgili tarihler arasında başvuran, ICD kodlamasında K85 kodu kullanılan, amilaz veya lipaz değerleri istenen tüm hastaların dosyaları incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, tıbbi özgeçmişleri, şikayet ve bulguları, tetkik sonuçları, sonlanımları çalışma formuna not edilmiştir. Dışlama kriterleri arasında travma nedeniyle başvuru, gebelik durumu ve kronik böbrek yetmezliği varlığı bulunmaktadır.

Tanı hastaların şikayetleri, klinik bulguları, kan parametreleri ve görüntüleme bulgularından ikisinin varlığı ile koyulmuştur. Serumdaki lipaz>120 U/L anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Batin bilgisayarlı tomografi sonuçları normal, ödematöz ve nekrotizan olarak not edilmiştir. AP'in şiddetini belirlemek için Ranson Kriterleri kullanılmıştır. Hasta sonlanımları hastaneye yatış ve hastane içi mortalite açısından incelenmiştir.

## İstatiksel yöntem

Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; kategorik veriler için sayı (n) ve yüzdeler (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değeri olarak sunulmuştur. Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Tek yönlü



varyans analizi (post hoc: Tukey testi); parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi (post hoc: Bonferroni düzeltilmiş Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Tüm incelemelerde  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

AP öntanısı ile değerlendirilen 836 hastadan 603 hastaya AP tanısı koyulmuştur. Bunların 290'ı kadın (%48,1), 313'ü erkek (%51,9)'tir. Hastaların yaş ortalaması  $59,49 \pm 18,73$  yıldır. Hastaların hastaneye başvurdukları mevsimler sorgulandığında kış mevsiminde 161 (%26,7) ile en fazla, 143 (%23,7) ile ilkbahar mevsiminde en az başvuru izlenmiştir. Hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde sıklığı azalarak hipertansiyon, Diabetes Mellitus, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemiye sahip oldukları saptanmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların 314'ünde (%52,1) safra kanal taşı olduğu, 192 (%35,6) hastanın ise koledok kanal genişliği olduğu saptanmıştır. 429 hastaya batin bilgisayarlı tomografisi çekilmiştir. Bunların

294 (%68,5)'ünde ödematöz, 39 (%9,1)'unda nekrotizan pankreatit tanısı koyulmuştur. 96 hastanın batin bilgisayarlı tomografisi normal olarak raporlanmıştır (Tablo 2). 174 hastanın bilgisayarlı tomografi görüntülemelerine ulaşılamamıştır.

Başvuru sırasındaki Ranson kriterleri incelendiğinde Ranson skoru 0 olan 75 (%13,7) hasta, Ranson skoru 1 olan 141 (%25,7) hasta, Ranson skoru 2 olan 198 (%36,1) hasta, Ranson skoru 3 olan 99 (%18,1) hasta, Ranson skoru 4 olan 29 (%5,3) hasta ve Ranson skoru 5 olan 6 (%1,0) hasta olduğu tespit edilmiştir. 56 hastanın ise Ranson skoru veri eksikliği nedeniyle belirlenememiştir.

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde taburcu olan hastalarda nötrofil sayısı servis ve yoğun bakıma yatan hastalardan daha düşük, nötrofil/lenfosit oranı (NLR) yoğun bakıma yatan veya ex olan hastalarda belirgin yüksek (sırasıyla 11,5 ve 13,48), glukoz değeri yoğun bakıma yatan hastalarda daha yüksek, laktat dehidrogenaz değeri yoğun bakıma yatırılan hastalarda daha yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 3).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

		n (%), ortalama $\pm$ standart sapma
Cinsiyet	Kadın	290 (48,1)
	Erkek	313 (51,9)
Yaş, yıl		59,49 $\pm$ 18,73
Eşlik eden hastalıklar	Hiperlipidemi	37 (6,1)
	Diabetes Mellitus	96 (15,9)
	Hipertansiyon	161 (26,7)
	Malignite	50 (8,3)
	Koroner arter hastalığı	67 (11,1)
Başvuru zamanı	Kış	161 (26,7)
	İlkbahar	143 (23,7)
	Yaz	149 (24,7)
	Sonbahar	150 (24,9)
Etyoloji	Bilier	314 (52,1)
	Diğer	289 (47,9)

**Tablo 2.** Hastaların bilgisayarlı tomografi görüntüleme sonuçları

	n (%)
Normal	96 (22,4)
Ödematöz	294 (68,5)
Nekrotizan	39 (9,1)

Tablo 3. Hastaların laboratuvar bulguları ve sonuçlarının incelenmesi

	Total	Sağ Kalan (n=564)	Ölen (n=39)	p	Taburcu (0) (n=43)	Servis Yatışı (1) (n=372)	Yoğun Bakım Yatışı (2) (n=181)	p
Yaş	61 (18-99)	59 (18-97)	75 (49-89)	<b>0,000</b>	54 (24-90)	58 (18-97)	69 (20-99)	<b>0,000</b> <sup>0,2, 1,2</sup>
Nötrofil	8.900 (400-68.400)	8.800 (400-68.400)	8.700 (1.000-23.500)	0,401	6.850 (1.000-27.000)	8.700 (0-34.000)	10.600 (2.000-68.000)	<b>0,000</b> <sup>0,1, 0,2, 1,2</sup>
Lenfosit	1.100 (100-17.000)	1.200 (0.100-9.800)	0.700 (0.100-9.800)	<b>0,004</b>	1.400 (200-4.600)	1.200 (100-9.800)	900 (100-17.000)	<b>0,000</b> <sup>0,2, 1,2</sup>
Monosit	600 (0-4000)	0.600 (0.000-4.000)	0.500 (0.000-3.100)	0,053	600 (300-1.100)	600 (0-3.100)	500 (0-4.000)	0,054
NLR	8,25 (0,17-173)	7,84 (0,75-173)	11,5 (1,58-85)	<b>0,015</b>	4,88 (0,75-54,8)	7,48 (0,86-173)	13,48 (1,05-85)	<b>0,000</b> <sup>0,2, 1,2</sup>
LMR	2 (0,20-47)	2 (0,20-13)	2,17 (0,24-9,5)	0,818	2,42 (0,55-7,75)	2 (0,25-13)	1,8 (0,2-47)	<b>0,025</b> <sup>0,2</sup>
Pdw/Rdw	1,12 (0-1,56)	1,13 (0-1,56)	1,0 (0-1,46)	0,098	1,02 (0-1,46)	1,14 (0-1,56)	1,05 (0-1,41)	<b>0,013</b> <sup>1,2</sup>
Htc	40,9 (21,1-56,3)	40,9 (21,1-54,6)	39,1 (22,7-56,3)	0,077	40 (27,4-56,2)	41 (21,1-54,6)	40,8 (27-56,3)	0,446
Rdw	14,2 (12-30)	14,1 (12-27)	15,9 (13-26)	<b>0,000</b>	14,9 (12-24)	14,1 (12-27)	14,6 (12-26)	<b>0,016</b> <sup>1,2</sup>
Plt	228 (5-1626)	232.000 (16.000-1.626.000)	176.000 (5.000-654.000)	<b>0,002</b>	220.000 (39.000-815.000)	231.000 (11.000-1.626.000)	225.000 (5.000-958.000)	0,465
Mpv	8,5 (5,9-12,6)	8,5 (6,2-11,7)	8,8 (6,4-12,6)	<b>0,045</b>	8,5 (6,5-11,3)	8,6 (5,9-12,3)	8,3 (6,3-12,6)	0,101
Amilaz	791 (3-10.087)	819,57 (3-10.087)	487 (36-9.252)	0,181	231 (77-1958)	758 (3-7.307)	1.131 (36-10.087)	<b>0,000</b> <sup>0,1, 0,2, 1,2</sup>
Crp	11,35 (1-1,251)	10,6 (1,1-1251)	51,7 (3,44-209)	<b>0,000</b>	8,73 (3,02-114)	10,6 (1-1,251)	16,6 (1,1-220)	<b>0,023</b> <sup>0,2, 1,2</sup>
Hb	13,6 (6,7-18,5)	13,700 (6,7-18,1)	12,8 (7,8-18,5)	<b>0,027</b>	13,4 (8,7-17,9)	13,7 (6,7-18,1)	13,4 (9-18,5)	0,396
Lipaz	1.553 (130-15.930)	1.752,5 (144-15.930)	615 (130-7.800)	<b>0,001</b>	345 (146-3.450)	1.445 (144-13.314)	2.118 (130-15.930)	<b>0,000</b> <sup>0,1, 0,2, 1,2</sup>
Wbc	11.000 (1.200-87.600)	11.000 (1.200-87.600)	10.900 (1.600-36.500)	0,792	9.400 (3.200-30.300)	10.850 (1.200-36.500)	12.300 (2.900-87.600)	<b>0,000</b> <sup>0,2, 1,2</sup>
Pdw	16,8 (10,5-20,3)	16,8 (11,3-20,3)	16,8 (15,4-19,5)	0,306	16,9 (15,8-19,6)	16,8 (11,3-20,3)	16,7 (10,5-19,5)	0,615
Glukoz	127 (56-674)	127 (62-661)	154 (58-674)	0,103	114 (56-661)	125 (70-568)	135 (58-674)	<b>0,002</b> <sup>0,2, 1,2</sup>
Cr	0,97 (0,47-9,59)	0,94 (0,47-8,52)	1,58 (0,74-9,59)	<b>0,000</b>	1,04 (0,66-3,3)	0,94 (0,49-9,59)	1 (0,47-7,08)	<b>0,006</b> <sup>1,2</sup>
Ca	9,1 (5,7-15,9)	9,1 (5,7-12,9)	8,7 (6,7-15,9)	<b>0,000</b>	9,23 (7,3-10,38)	9,1 (5,9-12,9)	8,9 (5,7-15,9)	<b>0,024</b> <sup>1,2</sup>
Ldh	395,72 (110-3.381)	397,6 (110-1655)	460,41 (153-3381)	0,077	283,05 (123-1.293)	377,67 (110-2.465)	495,4 (162-3.381)	<b>0,000</b> <sup>0,1, 0,2, 1,2</sup>

NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı; LMR: Lenfosit/Monosit oranı  
Değerler n (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir

Hastaların sonlanımları değerlendirildiğinde 372 (%61,7) hastanın servise yatırıldığı, 181 (%30,1) hastanın yoğun bakıma yatırıldığı, 43 (%7,1) hastanın taburcu olduğu ve 6 (%1,1) hastanın tedaviyi reddederek acil servisten ayrıldığı belirlenmiştir. Toplam 39 (%6,5) hastanın kliniği mortalite ile sonuçlanmıştır.

### Tartışma

AP tanısı hastanın anamnezi ve fizik muayenesine ek olarak, lipaz ve amilaz düzeylerinin normalin 2-3 katından fazla olması ve görüntüleme bulgularının pankreatik inflamasyonla uyumlu olması kriterlerinin ikisinin bulunması durumunda koyulmaktadır [6, 10-12].

Gülen ve ark.'nın [15] 332 hastayı dahil ettikleri çalışmada hastaların yaş ortalamasının 53,1 yıl olduğu ve bunların %63,8'inin kadın cinsiyete sahip olduğu belirlenmiştir. Gürleyik ve ark. [4] 30 hastayı değerlendirmiş ve 21'inin kadın, yaş ortalamasının ise 56 olduğunu bildirmiştir. Yalçın ve ark.'nın [7] yaptığı çalışmada hastaların %67,5'i kadın, %32,5'i erkek olup yaş ortalaması 55,2'dir. Yaş ortalaması bizim hasta grubumuzdakine benzer olan bu çalışmaların hepsinde kadın cinsiyetinin daha fazla görülmesi bunları bizim çalışmamızdan farklı kılmıştır. Ancak bizim verilerimizdeki cinsiyet dağılıma benzer sonuçları olan araştırmalar da mevcuttur [8, 12, 16].

AP etyolojisi araştırıldığında nedenin en sık safra taşları ve alkol olduğu karşımıza çıkmaktadır. Özellikle ülkemizde akut pankreatitin önde gelen nedeni safra taşlarıdır. Yordan ve ark.'nın [8] çalışmalarında hastaların ortalama yaşı 60,6 yıldır; etyolojik nedenler içerisinde en fazla safra kesesi taşları ve idiopatik nedenler saptanmıştır. Yine, Gülen ve ark.'nın [15] 332 hastayı değerlendirdiği çalışmada AP'in en sık sebebinin %68,1 ile bilier nedenler, sonrasında ise alkol (%14) ve idiopatik nedenler olduğu karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu [8, 12, 15] olarak pankreatit etyolojisinde %52,1 ile en sık bilier sebepler bulunmuştur.

Tamer ve ark.'nın [17] yaptığı çalışmada AP ilkbahar %41,7, kış %27,4, sonbahar, %16,6 ve yaz mevsiminde %14,3 oranında gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise en fazla %26,7 ile kış mevsiminde, en az ise %23,7 ile ilkbahar mevsiminde görülmüştür. Bunun sebebi

bölgesel beslenme ve mevsimsel değişimlerden kaynaklanıyor olabilir.

AP'de şiddet ve prognozu belirlemede farklı sınıflamalar kullanılmaktadır. Bunların başlıcaları Atlanta, Balthazar ve Ranson sınıflamalarıdır. Ranson kriterlerine göre 3 puanın altında alanlar hafif, 3 puan ve üzerindeki ise şiddetli pankreatit olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda AP'nin şiddet ve prognozunu belirlemek için Ranson kriterleri kullanılmıştır. Yıldız ve ark.'nın [18] çalışmalarında 36 (%67) hasta hafif, 18 (%33) hasta ise şiddetli formda pankreatit geçirmiştir. Bizim çalışmamızda da 414 (%75,5) hastaya hafif pankreatit, 134 hastaya ise şiddetli pankreatit tanısı koyulmuştur. Çalışmamızda başvuru anındaki Ranson kriterleri kullanılmıştır. Takipte hasta acil servisten ayrılmış olduğu için 48 saat sonraki değerlerine ulaşmamız mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda sonlanım noktası hastane içi mortalite olarak belirlenmiştir. Yıldız ve ark.'nın [18] yaptıkları çalışmada ciddi akut pankreatitin hızlı tanısı, yakın takip ve tedavisi ile yalnızca %5 hastada mortalite gelişmiştir. Yordan ve ark.'nın [8] yaptıkları çalışmada hastanede yatan 50 hastanın 47'si taburcu edilirken, 3 (%6)'ünde mortalite gelişmiştir. Bizim çalışmamızda mortalite 39 (%6,5) hastada gelişmiş olup, literatüre benzer mortalite oranlarımız mevcuttur.

C-reaktif protein (CRP) düzeyi AP'nin geliştiği andan itibaren serumda yükselmekte olup aynı zamanda mortalite belirteçidir [5, 19]. Bundan başka birçok inflamatuvar belirteç de AP'in şiddetini göstermede kullanılmaktadır. Bunlar arasında nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), RDW düzeyleri sayılabilir. Kaplan ve ark. [19] 142 hasta ile yaptığı çalışmada PLR-NLR kombinasyonunun skorlama sistemleri ile karşılaştırılmasında prognozu benzer şekilde gösterdiğini, bu değerlerin CRP'den daha belirleyici olduğunu göstermiştir. Wang ve ark.'nın [20] NLR, PLR ve RDW düzeylerini karşılaştırdığı 110 hasta ile yaptığı çalışmada hipertrigliseridemi sonucu oluşan AP tanısı alan hastalarda, NLR düzeyinin akut pankreatitin şiddetini göstermede anlamlı olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da hem CRP, hem de NLR düzeyleri hem mortalite ile sonuçlanan hastalıkta, hem de hastaneye yatan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın retrospektif özellikle olması başlıca kısıtlılığdır. Bu durum, yanında bazı veri eksikliklerini de getirebilmektedir. Ancak buna rağmen yakalanan hasta sayısı değerlendirme yapılabilecek çokluktur. Çalışmanın yapıldığı süre çerçevesinde uzun süre boyunca ildeki tek gastroenteroloji hastası takip eden merkez bizim merkezimiz olmuştur. Bu nedenle çalışmamızın ildeki AP hastalarının çoğunun verilerini yansıttığını da söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, AP morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bu nedenle AP hastalarının belli aralıklarla demografik verilerinin değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda bilier pankreatit başlıca pankreatit nedenidir. Mortalite %6,5 oranında saptanmıştır. Başvurudaki NLR yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda ve hastane-içi mortalite ile seyreden durumlarda yüksek saptanmıştır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-1416. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
2. Avegno J, Carlisle M. Evaluating the Patient with Right Upper Quadrant Abdominal Pain. *Emerg Med Clin North Am* 2016;34:211-228. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2015.12.011>
3. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001;48:62-69. <https://doi.org/10.1136/gut.48.1.62>
4. Gürleyik G, Zahidulloğlu Çırpıcı O, Aktekin A, Sağlam A. The value of Ranson and APACHE II scoring systems, and serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of the severity of acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004;10:83-88.
5. Viedma JA, Pérez Mateo M, Dominguez JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992;33:1264-1267. <https://doi.org/10.1136/gut.33.9.1264>
6. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:6218798. <https://doi.org/10.1155/2018/6218798>
7. Yalçın MS, Kara B, Ölmez Ş, et al. The updating of acute pancreatitis epidemiology: a retrospective analysis of 335 cases. *Firat Med J* 2016;21:200-203.
8. Yardan T, Genç S, Baydın A, Nural MS, Aydın M, Aygün D. Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastaların değerlendirilmesi. *Firat Tıp Dergisi* 2009;14:124-128.
9. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res* 2018;11:77-85. <https://doi.org/10.2147/JIR.S135751>
10. Saligram S, Lo D, Saul M, Yadav D. Analyses of hospital administrative data that use diagnosis codes overestimate the cases of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:805-811. <https://10.1016/j.cgh.2012.03.025>
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
12. Acevedo Piedra NG, Moya Hoyo N, Rey Riveiro M, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:311-316. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.042>
13. Hamer JF. Retrospective cohort study demonstrates that modified CT Severity Index directly correlates with lipase values at or above 600. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;56:169-172. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.023>
14. Sun H, Jian S, Peng B, Hou J. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnosis of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Ann Transl Med* 2022;10:410. <https://doi.org/10.21037/atm-22-812>
15. Gülen B, Sonmez E, Yaylaci S, et al. Effect of harmless acute pancreatitis score, red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the mortality of patients with nontraumatic acute pancreatitis at the emergency department. *World J Emerg Med* 2015;6:29-33. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.01.005>
16. Ertuş H, Duran C, Keskin M, Güney İ. Akut pankreatit tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi. *Aegean J Med Sci* 2018;1:97-102. <https://doi.org/10.33713/egetbd.453141>
17. Tamer A, Yaylaci S, Demirsoy H, ve ark. Akut pankreatitli olgularımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Sakarya Tıp Dergisi* 2011;1:17-21. <https://doi.org/10.5505/sakaryamj.2011.39974>
18. Yıldız SY, Turgut HT, Boyacıoğlu Z, ve ark. Akut pankreatit ile ilgili klinik sonuçlarımız. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2012;1:1-5.

19. Kaplan M, Ates I, Oztas E, et al. A new marker to determine prognosis of acute pancreatitis: PLR and NLR combination. J Med Biochem 2018;37:21-30. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0039>
20. Wang Y, Fuentes HE, Attar BM, Jaiswal P, Demetria M. Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. Pancreatology 2017;17:893-897. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.10.001>

**Etik kurul onayı:** Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04/07/2018 tarih ve 152 numarası ile izin alınmıştır

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

A.O. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. A.Ş., K.K. ve H.H.A. teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.O. ve A.Ş. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü A.O. K.K. ve H.H.A. tarafından yazılmış, A.O. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## Multisistem inflamatuvar sendromlu çocuklarda hastalık şiddetini etkileyen faktörler

### *Factors affecting disease severity of multisystem inflammatory syndrome in children*

Zahide Ekici Tekin, Müge Sezer, Elif Çelikel, Fatma Aydın, Tuba Kurt, Nilüfer Tekgöz, Cüneyt Karagöl, Serkan Coşkun, Melike Mehveş Kaplan, Nimet Öner, Merve Cansu Polat, Aysun Yahşi, Serhat Emeksiz, Banu Çelikel Acar

Gönderilme tarihi:10.05.2022

Kabul tarihi:14.06.2022

#### Öz

**Amaç:** Çocuklarda SARS-Cov-2 enfeksiyonu sonrasında ateş, kardiyojenik şok ve hiperinflamasyon bulguları ile gelişen multisistem inflamatuvar sendrom tablosu yaşamı tehdit edici olabilmektedir. Bu çalışma ile multisistem inflamatuvar sendrom tanısı alan hastaların başvuru şikayet ve sürenin hastalık şiddetine etkisini araştırmak amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Eylül 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında merkezimizde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) vaka tanımı ile multisistem inflamatuvar sendrom tanısı alan 99 çocuk hasta tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Demografik özellikleri, başlangıç klinik bulguları, başvuru süreleri not edildi. Hastalar yoğun bakım ihtiyacına göre sınıflandırıldı.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 10 (6-14) ve %62,6'sı erkekti. Tanıdan önceki medyan semptom süresi 4 (3-5) gündü. Başvuru sırasında hastaların tümünde ateş, %81,8'inde gastrointestinal ve %75,8'inde kardiyovasküler tutulum mevcuttu. Ağır ve orta şiddette MİS-C olarak değerlendirilen %56,6 hastanın yoğun bakım gereksinimi oldu. Ateş süresinin uzun olması, sağlık kuruluşuna gecikmiş başvuru, hastanın kardiyovasküler etkileniminin ön planda olması, yüksek inflamatuvar belirteçler, lenfopeni ve trombositopeni varlığı yoğun bakım gereksinimini etkileyen önemli parametreler olarak bulundu.

**Sonuç:** Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili ateş, inflamasyon belirtileri ve organ disfonksiyonu ile karakterize yeni bir hastalıktır. Gecikmiş başvuru ile uzamış ateş, ilk başvuru anında kardiyak ve inflamatuvar belirteçlerin yüksek olması yoğun bakım gereksinimini artırmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Ateş, COVID-19, hiperinflamasyon, kalp yetmezliği, çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MİS-C).

Ekici Tekin Z, Sezer M, Çelikel E, Aydın F, Kurt T, Tekgöz N, Karagöl C, Coşkun S, Kaplan MM, Öner N, Polat MC, Yahşi A, Emeksiz S, Çelikel Acar B. Multisistem inflamatuvar sendromlu çocuklarda hastalık şiddetini etkileyen faktörler. Pam Tıp Derg 2022;15:595-602.

Zahide Ekici Tekin, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: zahideekici20@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-5446-667X>) (Sorumlu Yazar)

Müge Sezer, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: muge2202@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-9254-9935>)

Elif Çelikel, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: elifcelikel06@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0129-4410>)

Fatma Aydın, Doç. Dr. Ankara Üniversitesi, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: fatma4326@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0003-0306-7473>)

Tuba Kurt, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: drtubakurt@hotmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-3711-8347>)

Nilüfer Tekgöz, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: niluferakpinar@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-2235-4489>)

Cüneyt Karagöl, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: thecuneyt@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-2987-1980>)

Serkan Coşkun, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: dr.serkancoskun27@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-2568-9329>)

Melike Mehveş Kaplan, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: melikemehves@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-8012-2774>)

Nimet Öner, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: nimetpatat@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-0403-151X>)

Merve Cansu Polat, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: mervegulerpolat@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0003-3279-8435>)

Aysun Yahşi, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: aysunyahsi@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-7245-2028>)

Serhat Emeksiz, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: serhatemeksiz@yahoo.com (<https://orcid.org/0000-0002-8951-4774>)

Banu Çelikel Acar, Prof. Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: banuacar@gmail.com (<https://orcid.org/0000-0002-1808-3655>)

**Abstract**

**Purpose:** Multisystem inflammatory syndrome that occurs after SARS-Cov-2 infection with fever, cardiogenic shock and hyperinflammation in children, can be life threatening. In this study, it was aimed to investigate the effects of the complaint and duration at diagnosis on the severity of multisystem inflammatory syndrome in children.

**Materials and methods:** The medical records of 99 pediatric patients, who were diagnosed multisystem inflammatory syndrome between September 2020 and August 2021 according to Centers for Disease Control and Prevention, were evaluated retrospectively. Demographic features, initial findings, and admission time of patients were noted. Patients were categorized according to intensive care necessity.

**Results:** The median age of the patients was 10 (2-18) and 62 (62.6%) of patients were male. The median duration before admission was 4 (1-10) days. All patients has fever, 81.8% had gastrointestinal and 75.8% had cardiovascular involvement at admission. The patients (56.6%) who were accepted as severe and moderate MIS-C required intensive care. Prolonged fever, delayed admission, cardiovascular involvement, high inflammatory markers, lymphopenia and thrombocytopenia were found to key parameters determining the need for intensive care.

**Conclusion:** Multisystem inflammatory syndrome in children is a new disease characterized by fever, signs of inflammation and organ dysfunction associated with SARS-CoV-2 infection. Delayed admission, high cardiac and inflammatory markers at diagnosis increase the need for intensive care.

**Key words:** Fever, COVID-19, hyper inflammation, cardiogenic insufficient, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

Ekici Tekin Z, Sezer M, Celikel E, Aydın F, Kurt T, Tekgoz N, Karagol C, Coskun S, Kaplan MM, Oner N, Polat MC, Yahsi A, Emeksiz S, Celikel Acar B. Factors affecting disease severity of multisystem inflammatory syndrome in children. Pam Med J 2022;15:595-602.

**Giriş**

Tüm dünya 2019 yılı sonlarından itibaren SARS-CoV-2 aracılığıyla gelişen korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile karşı karşıya kaldı [1, 2]. COVID-19 erişkinlerde akut solunum yetmezliği, şiddetli akciğer tutulumu ve kardiyovasküler sistemi etkileyen ciddi hastalıklara neden olabilmektedir [3-5]. Buna karşılık, COVID-19 ile enfekte çoğu çocuk ve ergen hastanede yatış gerektirmeyecek kadar hafif belirtilerle hastalığı geçirebilmektedir [6, 7].

Ancak bu süreçte Nisan 2020'nin sonlarında İngiltere'den kardiyovasküler şok, ateş ve hiperinflamasyon ile başvuran Kawasaki hastalığı (KH) ve toksik şok sendromuna (TŞS) benzer bulguları olan çocuklar bildirilmeye başlandı [8]. Ardından benzer vakalar Avrupa ve Amerika'dan da bildirildi. Bu yeni hastalığın KH, TŞS ve makrofaj aktivasyon sendromu/sekonder hemofagositik lenfositosisle (MAS/sHLH) ile benzerliği dikkat çekiciydi [9-11]. COVID-19 enfeksiyonu ile tetiklenen bu tablo 14 Mayıs 2020'de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlandı ve tanı kriterleri yayınlandı [12].

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom çoğunlukla ateş, kardiyak etkilenme ve şiddetli inflamatuvar yanıt temelinde gelişse de farklı klinik tutulumlara da sebep olabilen bir

durumdur. Herhangi bir tanı koydurucu bulgusu ya da tanısal testi mevcut değildir. Ayrıca MIS-C için, CDC, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji (RCPCH) tarafından yapılmış birbirinden farklı vaka tanımları mevcuttur [13, 14].

Bu çalışmada MIS-C tanısı alan hastaların başvuru klinik özellikleri ile hastaneye ulaşmadan önce geçen sürenin değerlendirilmesi ve başlangıç bulguları ile başvuru süresinin hastalığın şiddetine ve yoğun bakım ihtiyacına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem**

Eylül 2020-Ağustos 2021 tarihleri arasında merkezimizde MIS-C şüphesi ile değerlendirilen hastalar geriye yönelik tarandı. SARS-CoV2 antikoruna negatif olan ve çalışma süresince diğer nedenlere bağlı sekonder hemofagositik lenfositosis (sHLH)/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. MIS-C tanısı alan 99 çocuk ve ergenin tıbbi kayıtları değerlendirildi.

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromun tanısı için CDC vaka tanımı kullanıldı [12]:

- 21 yaşın altındaki ateşli hastalar (>38.0°C, ≥24 saat veya ≥24 saat süren subjektif ateş),
- İnflamasyonun laboratuvar kanıtları,



- Hastaneye yatış gerektiren iki veya daha fazla organ sisteminin (kardiyak, renal, solunum, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik ve/veya nörolojik) tutulumu ve

- SARS-CoV-2 için pozitif test, hastanede yatış sırasındaki pozitif antikor testi veya COVID-19 maruziyetini gösteren epidemiyolojik ilişkinin olması.

Hastalar hastalık şiddetine göre *hafif*, *orta* ve *ağır* olarak sınıflandırıldı. MİS-C'nin şiddeti vazoaktif inotropik skor (VİS), solunum desteğinin derecesi ve organ hasarına göre belirlendi [15, 16]. Vazoaktif gereksinimi olmayan, minimal solunum desteği ihtiyacı olan ve/veya minimal organ hasarı olanlar *hafif* hastalık olarak değerlendirildi. VİS  $\leq 10$ , ek oksijen gereksinimi olan ve/veya hafif veya izole organ hasarı olanlar *orta* şiddetli hastalık olarak kabul edildi. VİS  $> 10$ , invaziv olmayan veya invaziv ventilatör desteği ihtiyacı olanlar ve/veya orta veya şiddetli organ hasarı olanlar *ağır* hastalık olarak sınıflandırıldı. Ekokardiyografide sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)  $< \%50$  olarak ve şiddetli sol ventrikül sistolik disfonksiyonu SVEF  $< \%30$  olarak tanımlandı [17]. KH benzer fenotipi olan hastaların tanımlanması için KH tanı kriterleri [18]; MAS/sHLH benzeri fenotipi olan hastaların tanımlanması için ise MAS/sHLH tanı kriterleri [19, 20] kullanıldı.

Hastaların demografik özellikleri, başlangıç klinik bulguları, süreleri, komorbiditeleri, hastaneye başvuru zamanındaki laboratuvar sonuçları, radyolojik bulguları ve ekokardiyografi sonuçları kaydedildi. Helsinki deklerasyonuna uygun şekilde yürütülen çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca onay verilmiştir.

İstatiksel değerlendirme için SPSS 22. versiyonu kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak tanımlandı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk test ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal veriler medyan, çeyrekler arası genişlik (ÇAG) olarak tanımlandı. Kategorik veriler arasındaki fark ki-kare testi, sayısal değerler arası fark non-parametrik Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 99 MİS-C tanılı hastanın medyan yaşı 10 yıl (6-14) ve %62,6'sı

erkekti. Hastalar daha önce sağlıklı olan, kronik hastalığı olmayan çocuklardı. Şikayetlerin başlaması ile başvuru arasındaki medyan süre 4 (3-5) gündü. Hastaların tümünde SARS-CoV-2 antikor pozitifliği; hastaların hiçbirinde RT-PCR ile SARS-CoV-2 pozitifliği saptanmadı. Hastaların %51,5'inin COVID-19 hastasıyla epidemiyolojik bir bağlantısı olduğu öğrenildi. Klinik tablo KH ile uyumlu 42 (%42,4) hasta, MAS/sHLH ile uyumlu 57 (%57,6) hasta mevcuttu.

Başvuru sırasında en sık şikayet ateş (%100), bulantı/kusma (%54,5) ve karın ağrısıydı (%51,5) (Tablo 1). Hastaların %56,6'sında hipotansiyon, %13,1'inde solunum sorunları mevcuttu ve %65,7 hastanın oksijen desteğine, %39,4 hastanın inotrop tedaviye ihtiyacı oldu. İnotrop tedavi alan hastaların %7,1'inin VİS değeri 10'un altında, %32,3'ünün VİS değeri 10'un üstündeydi. Bu parametreler doğrultusunda MİS-C hastalarının %38,4'ü hafif, %29,3'ü orta ve %32,3'ü ağır olarak sınıflandırıldı.

Hastaneye ilk başvuru sırasında interlökin 6 (İL-6), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) en sık bakılan akut inflamasyon belirteçleriydi. Hastaların medyan ESH değeri 42 mm/saat (27-57), medyan CRP değeri 157 mg/L (104-208) olarak saptandı ve diğer hematolojik ve kardiyolojik değerler Tablo 2'de özetlendi.

Abdomen ultrasonografide (USG) hastaların %38,4'ünde karın içi serbest sıvı, %25,3'ünde barsak duvarında kalınlaşma, %8,1'inde akut apandisit saptandı ve 4 hastaya apendektomi yapıp ardından medikal tedavi düzenlendi. Hastaların %16,2'sinde batın USG normal olarak değerlendirildi ve hiçbir hastada hastaneye başvuru anında göğüs USG'de plevral effüzyon saptanmadı.

Hastaların tümüne başvuru sırasında ekokardiyografi yapıldı ve %39,4'ünde normal bulgular, %45,5'inde kapak yetmezliği, %37,4'ünde miyokardiyal sistolik disfonksiyon (SVEF'de azalma veya bölgesel duvar hareket anormallikleri), %20,2'sinde perikardial efüzyon, %9,1'inde koroner arterlerde ekojenite artışı ve %4'ünde miyokardit tespit edildi. Başvuru sırasında medyan SVEF değeri %65 (43-77) olarak saptandı. Hastaların %10,1'inde SVEF  $\leq \%50$  bulunurken, başvuru anında SVEF  $< \%30$  olan hasta tespit edilmedi.

**Tablo 1.** Multisistemik inflamatuvar sendromlu çocukların demografik verileri ve hastaneye başvuru şikayet ve bulgularının dağılımı

Yaş (yıl), medyan (ÇAG)	10 (6-14)
Cinsiyet; kız, n (%)	37 (%37,4)
Semptomların başlaması ve hastaneye başvuru arasındaki süre (gün), medyan (ÇAG)	4 (3-5)
Başvuru şikayetleri, n (%)	
<1 gün	7 (%7,1)
Ateş süresi	
2-3 gün	38 (%38,4)
4-5 gün	41 (%41,4)
>5 gün	13 (%13,1)
Gastrointestinal tutulum	81 (%81,8)
Bulantı/Kusma	54 (%54,5)
Karın ağrısı	51 (%51,5)
İshal	34 (%34,3)
Kardiyolojik tutulum	75 (%75,8)
Hipotansiyon	56 (%56,6)
Konjunktival hiperemi	30 (%30,3)
Döküntü	28 (%28,3)
Solunum bulgusu	13 (%13,1)
Lenfadenopati	10 (%10,1)
Göğüs ağrısı	6 (%6,1)

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

**Tablo 2.** Hastaların ilk başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri, medyan (ÇAG)

Lökosit sayısı ( $\times 10^9/L$ )	9400 (6850-13700)
Lenfosit sayısı ( $\times 10^9/L$ )	860 (640-1210)
Trombosit sayısı ( $\times 10^9/L$ )	196.000 (133.000-266.000)
ESH (mm/saat) (0-20)	42 (27-57)
CRP (mg/L) (0-5)	157 (104-208)
Fibrinojen (1,7-4,2 g/L)	5,36 (4,5-6,4)
Ferritin (7-140 $\mu g/L$ )	252 (155-660)
D-dimer (<0,55 mg/L)	3,06 (1,6-6,2)
Troponin (<45 ng/L)	18 (2,5-88)
NT-pro-BNP (<125 ng/L)	1588 (214-6104)
IL-6 (0,34 pg/mL)	97,85 (42,2-223,75)

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein  
NT-pro-BNP: N terminal-pro-brain natriüretik peptid, IL: İnterlökin

Multisistem inflamatuvar sendrom klinik özellikleri gösteren 99 hastanın %56,6'sının çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) izlenmesi gerekti. Hastaneye başvuru gününde ÇYBÜ'nde izlenmesi gereken ve gerekmeyen hastaların klinik özellikleri, semptomların başlangıcından hastaneye başvuru zamanına kadar olan süre ve ilk laboratuvar bulguları Tablo 3'de verilmiştir. Hastaneye başvuru

gününde ÇYBÜ'ne yatırılarak izlenmesi gereken hastaların semptomlarının başlaması ile hastaneye başvurması arasındaki sürenin ÇYBÜ'nde izlenmeyen hastalara göre daha uzun olduğu görüldü ( $p=0,003$ ). Ayrıca ÇYBÜ ihtiyacı olan hastaların hastaneye başvuru zamanında ÇYBÜ ihtiyacı olmayanlara göre ateşlerinin istatistiksel olarak daha uzun süreli ( $p=0,018$ ), kardiyak tutulumlarının daha fazla ( $p<0,001$ )

**Tablo 3.** Çocuk yoğun bakım ihtiyacı olan ve olmayan hastaların demografik verileri, başvuru bulguları ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	ÇYBÜ'de izlenen hastalar (Orta-ağır MİS-C)	ÇYBÜ'de izlenmeyen hastalar (Hafif MİS-C)	p değeri
Yaş (yıl), medyan (ÇAG)	10 (6-15)	9 (6-13)	0,318*
Cinsiyet; kız, n (%)	24 (%24,2)	13 (%13,1)	0,216**
Semptomların başlaması ve hastaneye başvuru arasındaki süre (gün), medyan (ÇAG)	4 (3-5)	3 (2-4)	<b>0,003*</b>
Başvuru şikayetleri, n (%)			
Ateş			
1-2 gün	8 (%8,1)	16 (%16,2)	
3-4-5 gün	38 (%38,4)	24 (%24,2)	<b>0,018**</b>
>5 gün	10 (%10,1)	3 (%3)	
Gastrointestinal tutulum	45 (%45,5)	36 (%36,4)	0,437**
Kardiyak tutulum	54 (%54,5)	21 (%21,2)	<b>&lt;0,001**</b>
Solunum bulguları	10 (%10,1)	3 (%3)	0,141**
Döküntü	14 (%14,1)	14 (%14,1)	0,501**
Konjunktival hiperemi	17 (%17,2)	13 (%13,1)	0,583**
Hipotansiyon	50 (%50,5)	6 (%6,1)	<b>&lt;0,001**</b>
Oksijen ihtiyacı	54 (%54,5)	11 (%11,1)	<b>&lt;0,001**</b>
Laboratuvar değerleri, medyan (ÇAG)			
Lökosit sayısı	8980 (6670-13225)	10300 (6880-14900)	0,256*
Lenfosit sayısı	800 (585-1098)	1070 (680-1700)	<b>0,012*</b>
Trombosit sayısı	161.500 (116.000-234.000)	240.000 (184.000-287.000)	<b>0,001*</b>
ESH (mm/saat) (0-20)	43,5 (27-54)	39 (23-59)	0,457*
CRP (mg/L) (0-5)	174,5 (127-214)	128 (84-179)	<b>0,005*</b>
Fibrinojen (1,7-4,2 g/L)	5,37 (4,4-6,28)	5,16 (4,63-6,71)	0,0742*
Ferritin (7-140 µg/L)	403 (166-732)	215 (139-497)	<b>0,035*</b>
D-dimer (<0,55 mg/L)	3,49 (1,8-6,63)	2,6 (0,2-4,3)	0,065*
Troponin (<45 ng/L)	42,5 (11,3-244,3)	2,5 (12,5-23)	<b>&lt;0,001*</b>
NT-pro-BNP (<125 ng/L)	2751 (1078,5-8270,5)	334,5 (127,5-2169,8)	<b>&lt;0,001*</b>
IL-6 (0,34 pg/mL)	132 (55-273)	66,2 (32,4-117)	<b>0,005*</b>

\* Mann-Whitney U testi \*\* Ki-kare testi

MİS-C: Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom, ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, NT-pro-BNP: N terminal-*pro*-brain natriüretik peptid

IL: İnterlökin, ÇAG: Çeyrekler arası genişlik

olduğu saptandı. ÇYBÜ'nde yatırılarak izlenmesi gereken hastaların istatistiksel olarak lenfosit ve trombosit sayılarının daha düşük (sırasıyla  $p=0,012$ ,  $p=0,001$ ) olduğu tespit edildi. CRP, ferritin, troponin, N-terminal pro B-tip natriüretik peptid (NT-pro-BNP) ve interlökin-6 (İL-6) düzeylerinin daha yüksek (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,035$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,005$ ) olduğu görüldü.

### Tartışma

Bu çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası MİS-C gelişen çocukların hastaneye başvuru sürelerinin, başvuru anındaki şikayet ve klinik bulgularının hastalık şiddetine etkisi

değerlendirilmiştir. Hastalık şiddeti orta ve ağır olup ÇYBÜ'nde izlem gerektiren hastaların daha uzun ateş süresi, sağlık kuruluşuna daha geç başvurusu ve daha sık kardiyak etkilenimleri mevcuttu ve bu hastalarda acil serviste hipotansiyonları nedeni ile sıvı ve oksijen desteğine ihtiyaç duyuldu. Laboratuvar parametreleri oldukça yol göstericiydi ve ÇYBÜ gerektiren grupta anlamlı lenfopeni, trombositopeni gözlenirken, CRP, ferritin, troponin, proBNP ve İL-6 değerlerinde anlamlı yükseklik tespit edildi.

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom tanısı için içeriği farklı tanı kriterleri önerilmiştir

[12-14]. Vaka tanımlarında, süresinde farklılıklar olsa da ateş mutlaka olması gereken tek bulgudur. MİS-C'nin yaygın klinik özellikleri ateş, gastrointestinal semptomlar, mukokutanöz bulgular (döküntü, konjonktivit, ellerde/ayaklarda ödem, kırmızı/çatlak dudaklar), kardiyak tutulum, şoktur [21-24]. Ayrıca, daha az görülmekle beraber şiddetli baş ağrısı, bilinç değişikliği, kraniyal sinir felçleri gibi nörolojik tutulum olmaktadır [25, 26]. Biz de çalışmamızda ateşten sonra en sık gastrointestinal sistem (%81,8) ve kardiyovasküler etkilenme (%75,8) tespit ettik.

Çalışmamızda ağır MİS-C bulguları olan hastaların hastaneye başvuru süresinin daha geç olduğunu ve bu gecikme nedeniyle klinik tablonun daha kötü seyretme konusunda uyarıcı olacağını düşündük. Benzer şekilde ateş süresi uzamış olan hastalarda da MİS-C bulgularının daha ağır olduğunu gördük. Çalışmalarda MİS-C için medyan ateş süresi 4 ile 6 arasında değişmektedir [23, 24, 27]. Çalışmamızda da medyan ateş süresi 4 (ÇAG: 3-5) gündü. Yoğun bakım ihtiyacı olanların ateş süresi (4 gün) olmayanlara göre (3 gün) anlamlı olarak daha uzundu. Bu 1 günlük fark bize hastaların saatler içinde dahi kötüleşebileceğini, bu nedenle ateşi dirençli giden MİS-C olguların yakın izleminin önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmalarda ateşten sonra gastrointestinal sistem belirtileri %60-100 oranıyla 2. en sık tutulum olarak bildirilmektedir [23, 24, 27, 28]. Çalışmamızda hastalarımızın %81,8'inde 2. en sık tutulum olarak gastrointestinal bulguları belirledik ancak bu tutulumun MİS-C hastalık şiddetini artırıcı herhangi bir katkısını gözlemedik.

Başvuru anında olup MİS-C şiddetini etkileyebileceğini gösterdiğimiz diğer klinik bulgular kardiyolojik etkilenme, hipotansiyon ve oksijen ihtiyacının varlığıdır. Kardiyolojik etkilenme hastalarımızda %75,8 oranında 3. en sık başvuru bulgusudur. Pozitif ekokardiografi bulguları, yükselmiş kardiyak laboratuvar belirteçleri, aritmi %50-90 oranlarında yayınlarda bildirilmiştir [23, 24, 27, 28]. Çalışmamızda %60,6 oranında pozitif ekokardiografi bulguları, %82,8 oranında proBNP ve %34,3 oranında troponin yüksekliği gözlemedik. ÇYBÜ ihtiyacı olan hastalarda troponin ve proBNP değerlerini anlamlı olarak daha yüksek tespit ettik.

Dufort ve ark. [29] 95 MİS-C tanılı hastanın hastaneye başvuru sırasındaki klinik belirtilerini şöyle bildirmiştir; hastaların tümünde ateş/titre, %97'sinde taşikardi, %80'inde gastrointestinal semptomlar, %60'ında döküntü, %56'sında konjunktival enjeksiyon ve %27'sinde mukozal değişiklikler bulunmuştur. Çalışmamızda konjunktival hiperemi ile %30,3 oranında ve mukokutanöz durumlar ile %28,3 oranında karşılaştık. Diğer çalışmalarda %27-81 oranında döküntü, mukozal ve konjunktival etkilenim bildirilmiştir [23, 24, 27, 28]. Cilt ve mukozal tutulum açısından ağır ve hafif MİS-C grupları arasında fark gözlemedik.

Çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendromda yüksek inflamatuvar belirteçler ve hiperinflamasyon kanıtları yaygın olarak bildirilmiştir [26-30]. Hayatı tehdit eden belirtileri olmayan hastalarda ateşin olası nedenlerinin araştırılmasında testlerin kademeli olarak istenmesi önerilmiştir [31]. Tam kan sayımı, ESH, CRP, kardiyak belirteçleri içerecek şekilde biyokimya, geçirilmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı ilk basamakta istenecek testler olmalıdır. İnflamatuvar belirteçleri yüksek olan hastalarda lenfopeni, trombositopeni saptanması MİS-C için uyarıcı olmaktadır. Çalışmamızda 99 MİS-C hastasından %81,1'inde ESH ve %99'unda CRP yüksekliğinin olduğu görüldü. Yine hastaların %82,8'inde lenfopeni, %42,4'ünde trombositopeni olduğu saptandı. Pandeminin sıcak noktalarından olan New York'tan yapılan bir çalışmada başvuru sırasında, şüpheli veya doğrulanmış MİS-C'si olan hastaların %90'ında pro-BNP, %71'inde troponin, %98'inde CRP ve %91'inde D-dimer seviyelerinde yükseklik, %66'sında lenfopeni saptandığı bildirildi [29]. Başlangıç testleri ile MİS-C düşünülen hastalarda tanısal değerlendirmeyi genişletmek hem gereksiz test istemenin önüne geçecektir hem de MİS-C ile karışabilecek diğer tanıların gözden kaçmasını engelleyecektir. Çalışmamızda MİS-C hastalarında lenfopeni, trombositopeni varlığının; CRP, ferritin, İL-6 yüksekliğinin klinik şiddet açısından uyarıcı olduğu gösterildi.

Çalışmanın geriye yönelik tek merkezin verilerini yansıtması kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak çocuklarda multisistemik inflamatuvar sendrom, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili olan ateş, inflamasyon belirtileri ve organ disfonksiyonu ile karakterize yeni bir

hastalıktır. Toplumdaki COVID-19 piklerinden sonraki 2-6 hafta içinde 3-4 gündür devam eden ateş ile beraber gastrointestinal belirtiler ve dolaşım bozuklukları geliştiren çocuklarda MIS-C'nin öncelikle düşünülmesi uygun olacaktır. Ancak ateş ve gastrointestinal belirtiler ön planda olsa da asıl hayatı tehdit eden faktörlerin kardiyak etkilenme ile şok bulguları olduğu bilinmelidir. Hastaneye başvuru süresinin ve ateşin uzaması ÇYBÜ'de izlem gerekliliğini artırmaktadır. Yine ÇYBÜ gereksinimi olan hastaların başvuru inflamasyon ve kardiyak belirteçleri daha yüksek seyretmektedir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. XINHUANET. New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. Released on 9 January 2020. Available at: [http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/09/c\\_138690570.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690570.htm). Accessed November 07, 2021
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
4. Wu C, Chen X, Cai Y, 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;180:934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
5. Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci* 2020;16:1678-1685. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>
6. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
7. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;109:1088-1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
9. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr* 2020;223:14-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.006>
10. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
11. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1741-1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)
12. CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available at: [https://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2020/COCA\\_Call\\_Slides\\_05\\_19\\_2020.pdf](https://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2020/COCA_Call_Slides_05_19_2020.pdf). Accessed November 07, 2021
13. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed November 07, 2021
14. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>. Accessed November 07, 2021
15. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 in a children's hospital in New York City: patient characteristics and an institutional protocol for evaluation, management, and follow-up. *Pediatr Crit Care Med* 2021;22:178-191.
16. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:234-238. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b806fc>
17. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;142:429-436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
18. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on Rheumatic fever, Endocarditis and Kawasaki disease, council on Cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-2771. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>

19. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
20. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a european league against rheumatism/american college of rheumatology/paediatric rheumatology international trials organization collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-489. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208982>
21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
22. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79:999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>
23. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem Inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA* 2021;325:1074-1087. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091>
24. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children-united states, february 2020-July 2021. *Clin Infect Dis* 2021:ciab1007. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1007>
25. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:393-398. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa069>
26. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
27. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis* 2020;100:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.062>
28. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* 2021;38:51-57. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
29. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med* 2020;383:347-358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756>
30. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, et al. COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020;9:407-408. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa061>
31. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1.

**Etik kurul onayı:** Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 13.10.2021 tarihinde E2-21-908 sayılı ile onay almıştır.

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

Çalışma Z.E.T., B.Ç.A., E.Ç., F.A., S.E. ve A.Y. tarafından planlandı. Hasta verileri Z.E.T., M.S., T.K., N.T., C.K., S.C. ve M.M.K. tarafından tarandı. Veri girişleri M.S., N.Ö. ve M.C.P. tarafından yapıldı. Çalışma metni Z.E.T. ve B.Ç.A. tarafından yazıldı tüm yazarlar tarafından okundu.

## The effect of vaginal douching on Pap smear

### Vajinal duşun Pap-smear üzerine etkisi

Berfin Can Gök, Soner Gök, Selda Demircan Sezer, Ayhan Atıgan

Gönderilme tarihi:23.03.2022

Kabul tarihi:14.06.2022

#### Abstract

**Purpose:** Vaginal douching damages vaginal flora and ecosystem. The disruption of the equilibrium of vaginal flora composition leads to many outcomes having a negative effect on women and newborn health.

**Materials and methods:** 105 patients who applied vaginal douche were included in this study. All women taken of Pap smear test and the patients were informed in writing about the reasons why they must leave their vaginal douching habits, and a second Pap smear appointment day not earlier than 30 days were given. After taken of patients first Pap smears, none of them took an infection treatment. Pap smear results taken before and after vaginal douche have been compared.

**Results:** It was seen in the detailed comparison of Pap smear outcomes that the rate of patients with violent inflammation decreased from 11.4% to 1.9%. The decrease in violent inflammation was found statistically significant ( $p=0.006$ ). When the patients with infection were compared regardless of any discrimination of slightly or violent; the rate of the cases with typical infection findings was seen to decrease from 48.5% to 31.4% and found statistically significant ( $p=0.01$ ).

**Conclusions:** Vaginal flora is a very complex and dynamic component and is under the influence of many factors. Vaginal douching damages vaginal flora structure and balance, and adversely affects women's health in a wide range from a simple vaginal infection to cervical neoplasia.

**Key words:** Pap smear, vaginal douche, vaginal flora.

Can Gok B, Gok S, Demircan Sezer S, Atıgan A. The effect of vaginal douching on Pap smear. Pam Med J 2022;15:603-609.

#### Öz

**Amaç:** Vajinal duş, vajinal floraya ve ekosisteme zarar verir. Vajinal flora dengesinin bozulması, kadın ve yenidoğan sağlığı üzerinde olumsuz etki yapan birçok nedene yol açmaktadır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya vajinal duş uygulayan 105 hasta dahil edildi. Tüm kadınlardan Pap smear testi alındı. Hastalara neden vajinal duş alışkanlıklarını bırakmaları gerektiğine dair yazılı bilgi verildi. 30 günden önce olmamak üzere ikinci bir Pap smear testi için randevu günü verildi. Hastaların ilk Pap smearleri alındıktan sonra hiçbirine enfeksiyon tedavisi verilmedi. Vajinal duştan önce ve sonra alınan pap smear sonuçları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Pap smear sonuçlarının detaylı karşılaştırmasında şiddetli inflamasyonu olan hasta oranının %11,4'ten %1,9'a düştüğü görüldü. Şiddetli inflamasyondaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,006$ ). Hafif veya şiddetli ayrımına bakılmaksızın enfeksiyonlu hastalar karşılaştırıldığında; tipik enfeksiyon bulgusu olan olguların oranının %48,5'ten %31,4'e düştüğü görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,01$ ).

**Sonuçlar:** Vajinal flora; birçok faktörün etkisi altında olan, çok karmaşık ve dinamik bir bileşendir. Vajinal duş, vajinal flora yapısına ve dengesine zarar verir. Basit bir vajinal enfeksiyondan servikal neoplaziye kadar geniş bir yelpazede kadın sağlığını olumsuz etkiler.

**Anahtar kelimeler:** Pap smear, vajinal duş, vajinal flora.

Can Gök B, Gök S, Demircan Sezer S, Atıgan A. Vajinal duşun Pap-smear üzerine etkisi. Pam Tıp Derg 2022;15:603-609.

Berfin Can Gök, M.D. Denizli Public Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Denizli, Turkey, e-mail: berfinyurdam@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-5739-3683)

Soner Gök, Ass. Prof. Pamukkale University, Gynecology and Obstetrics Department, Denizli, Turkey, e-mail: sonerrgok@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8940-1879)

Selda Demircan Sezer, Prof. Adnan Menderes University, Gynecology and Obstetrics Department, Aydın, Turkey, e-mail: sdemircansezer@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2744-5363)

Ayhan Atıgan, Ass. Prof. Karabük University, Gynecology and Obstetrics Department, Karabük, Turkey, e-mail: dratıgan@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-7257-0593) (Corresponding Author)

## Introduction

Vaginal douching is a flushing process of the vagina with water and similar liquids, for different purposes such as hygiene, religious necessities, and contraception [1, 2]. Vaginal douching is an application, which dates back to old times, widely and traditionally used by women all over the world, and it has a usage rate of 25% at developed countries such as the USA and Canada, and has more than usage rate of 90% at underdeveloped countries such as Zambia and Ghana [3, 4]. As well as its prevalence changes on a regional basis, it is affected by some socio-economic factors such as race and educational level. This application has been seen to be used more widely by black women and people with a low educational level [5]. Although many products are used for vaginal douching, the most widely used product by women is water [6, 7].

Vaginal flora, having an important effect on women and newborn, contains various microorganism communities [8]. Many factors such as age, menstruation, hormonal fluctuation, sexual behaviors, and antibiotics are effective in the composition of vaginal flora [9-12]. The disruption of the balance of vaginal flora composition causes bacterial vaginosis [12, 13]. The disruption of the balance of vaginal flora composition leads to many outcomes having a negative effect on health [14]. Some of those are abnormal obstetric outcomes such as stillbirth, preterm birth, chorioamnionitis, ectopic pregnancy, infertility [15-18]; and development of sexually transmitted infections such as gonorrhea, chlamydia, HPV (human papillomavirus), herpes simplex type 2 and HIV (human immunodeficiency virus) infection [16, 19, 20].

In spite of the fact that there are so many negative side effects of vaginal douching on women's health, it is still widely used especially at communities with low level of education around the world, depending on the factors such as receiving sexual pleasure, wish of tightening vaginal muscles, individualist perception, beliefs, religious [5, 7, 21].

We consider that vaginal douching damages flora and ecosystem thereby increasing vaginal risk and affects Pap smear outcomes adversely. That's why, in this study, we aimed to compare

the Pap smear outcomes of women applying regular vaginal douching, with those of the same women after they have left to apply vaginal douching and to investigate the effects of vaginal douching application on Pap smear outcomes.

## Materials and methods

### Study design and population

105 patients in the age range between 19-64 years, applying vaginal douching, applied to the gynecology clinic of our hospital, were included in the study. Pregnant, those previously became hysterectomy for any reason, and those received treatment because of genital infection they had within last month were excluded from the study. Each patient was asked whether she was applying vaginal douching, and if she responded yes, then her name, surname, file number, phone number, age, educational level, sexual protection method, fertility status, whether she had a genital infection within last month, if she had, whether she received a treatment or not, frequency and duration of applying vaginal douching, and whether she was using an additional cleanser during vaginal douching were asked and the answers were noted.

In our hospital, the Pap smears of patients are taken of in the term when they have not menstrual bleeding, by previously being informed about not having a vaginal douching, and not using a vaginal drug within the last 72 hours. After an additional questionnaire, medical examination and survey was performed about the patients' complaints and primary problems, the harms of vaginal douching were told, and the patients were informed in writing about the reasons why they must leave their vaginal douching habits, and a second Pap smear appointment day, not earlier than 30 days, were given. After taken of patients' first Pap smears, none of them took an infection treatment. Pap smear test was reported based on the Bethesda system.

This study was approved by the the Adnan Menderes University Clinical Research approved by the Ethics Committee. Before the start of the study, the consent of all individuals was obtained for participation in the study and it was assured that their information would remain confidential.



**Data analysis**

'SPSS 14.0 for Windows' program' was used for the calculation of statistical analyses. The values were indicated in terms of the average  $\pm$  standard deviation (SD) and frequency (%). The McNemar chi-square test was used in the comparison of the values of the two groups. The statistical significance level was regarded as  $p < 0.05$ .

**Results**

The average age of 105 patients examined in our clinic was  $42.18 \pm 10.8$  (19-64 years). A great majority of the patients were women in the age range of 40-49 years. Only one woman's age among the women included in the study was below 20 years. The distribution of the patients according to the age groups is given in Table 1.

92.4% case (97 patients) were married, 85.8% (90 patients) multiparous and 14.3% (15 patients) nulliparous. When examined from the educational aspect, more than half of the cases (51.4%) were primary education graduates.

92.4% (97 patients) of the women included in the study stated that they had partners, and were sexually active. The demographical features of the cases are given in Table 2.

The sexual protection methods of the cases were classified as those not using any sexual protection method, coitus interruptus, intrauterine device, preservative, oral contraceptive, bilateral tube ligation and vaginal douching in Table 3. It was observed in our study that, none of the patients used vaginal douching as a sexual protection method.

A great majority of the patients (44.8%) stated that they were using vaginal douching for cleaning at every bath and ritual ablution of the whole body; 31.4% for removing sperm and pre-ejaculatory fluid after having sex; 14.3% for cleansing after relieving oneself, and 9.5% for removing postmenstrual menstrual bleeding. 79% of the cases (83 patients) stated that they were using vaginal douching for five years and longer, 21% (22 patients) for not longer than five years (Table 4).

**Table 1.** The distribution of the patients according to the age groups

Age group, y	Patient	Frequency (%)
<20	1	0.9
20-29	16	15.2
30-39	22	20.9
40-49	36	34.2
>50	30	28.5
Total	105	100

**Table 2.** The demographical features of the patients

	Demographical Features	Patient	Frequency %
<b>Educational level</b>	Illiterate	9	8.6
	Literate	10	9.5
	Primary school	54	51.4
	High school	26	24.8
	Collage	6	5.7
<b>Sexually activity</b>	Sexually active	97	92.4
	Sexually inactive	8	7.6
<b>Fertility</b>	Multiparous	90	85.8
	Nulliparous	15	14.3

**Table 3.** The sexual protection methods of the patients

Protection methods	Patient	Frequency (%)
No using any method	41	39
Coitus Interruptus	29	27.6
Intrauterine device	11	10.5
Preservative	10	9.5
Oral contraceptive	10	9.5
Bilateral tube ligation	4	3.8
Vaginal douching	-	-
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

**Table 4.** Reasons and times for patients to have vaginal douche

Times	Patient	Frequency (%)
Every bath	47	44.8
After sexuality	33	31.4
Every toilet	15	14.3
After every menstruation	10	9.5
<b>Total</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

From the aspect of material used during vaginal douching; 68.6% patients (72 cases) were using only water, 17.1% (18 cases) water and soap, 14.3% (15 cases) water and shower gel. It was seen in the detailed comparison of Pap smear outcomes that the rate of patients with slight inflammation decreased from 39 (37.2%) to 31 (29.5%). It was also seen that the rate of patients with violent inflammation decreased from 12 (11.4%) to 2 (1.9%). While the decrease in slightly inflammation was found not statistically significant ( $p>0.05$ ), that in violent inflammation was found statistically significant ( $p=0.006$ ). When the patients with infection were compared regardless of any

discrimination of slightly or violent; the rate of the cases with typical infection findings was seen to decrease from 51 (48.5%) to 33 (31.4%), and found statistically significant ( $p=0.01$ ) (Table 5). On the other hand, the first outcomes of Pap smear show that the quantity of taken of Pap smear of the patients with atrophy and ASCUS decreased after they have left vaginal douching application, but the decrease was found not significant ( $p>0.05$ ). While the number of a patient diagnosed with LSIL was one, it rose up two after leaving vaginal douching application, but this difference was not significant ( $p>0.05$ ) (Table 5).

**Table 5.** Detailed analysis of the Pap-smear outcomes of the patients, before they got started the vaginal douching application and after they have left vaginal douching application

Pap-smear outcomes	Vaginal douching n=105 (%)	Left Vaginal douching n=105 (%)	$p^*$
Normal	35 (33.3)	57 (54.2)	<b>0.002</b>
Slightly inflammation	39 (37.2)	31 (29.5)	0.186
Violent inflammation	12 (11.4)	2 (1.9)	<b>0.006</b>
Infection	51 (48.5)	33 (31.4)	<b>0.01</b>
ASCUS	10 (9.5)	6 (5.7)	0.29
Atrophy	7 (6.6)	6 (5.7)	0.77
AGUS	1 (0.9)	1 (0.9)	1
LSIL	1 (0.9)	2 (19.0)	0.56

\* $p<0.05$  was regarded as significant, McNemar chi-square test

## Discussion

In this study, the Pap smear outcomes of women applying regular vaginal douching were compared with those of the same women after they have left to apply vaginal douching, and the decrease in infection findings was observed in the same outcomes gotten after they have left vaginal douching application.

In our study, 34.2% (36 cases) of the women having a vaginal douche was in the age range of 40-49 years. The great majority of the women were primary education graduates (54 persons (51.4%). The relevant studies show that age, education, ethnic origin, and socioeconomic status affect the frequency of having vaginal douche. The frequency of having vaginal douche has been seen to increase significantly in the group having low socioeconomic status and low education [5]. It was found that vaginal prevalence is higher at groups with low education, among both Afro American and white women. In our study, 33 (31.4%) of the women included in our study stated to have vaginal douche after sexual intercourse, 10 women (9.5%) at the end of menstrual bleeding, 47 women (44.8%) at every bath, 15 women (14.3%) every time when they make their toilet. A relevant study shows that 60% of the women having vaginal douche stated to have vaginal douche to feel clean and hygienic themselves [22]. Another relevant study base on the reasons for women's having vaginal douche on two conceptual models. These are cosmetic model and infection control model [23]. In the cosmetic model, women have vaginal douche to feel clean themselves after menstrual bleeding and to make their partners happy. In the infection control model, it is considered to move the bacteria away that will likely to cause infection and irritation during vaginal douching, thus, to play a significant role in the treatment of infections and provide protection against infections. 72 (68.6%) of the women included in our study stated to use only water during vaginal douching, 18 (17.1%) women water and soap, 15 women shower gel. The relevant studies show that the most widely used product for vaginal douching is water [7, 22, 24]. In addition to water, a great variety of materials existing from the thought of making oneself feel good, ranging from commercial materials to natural and herbal ones, are used. American women mostly prefer commercial products, African women herbal products [25].

Our study findings show that vaginal douching application affects the outcomes of a Pap smear. This change has been considered to arise depending on the change in vaginal flora in women having vaginal douche. It was found that the infection rate was seen in 51 women (48.5%) in the outcomes of Pap smear gotten at the vaginal douching period was seen to decrease to 33 (31.4%), in the outcomes of Pap smear gotten after these women have left the vaginal douching application. Recent technological progress has shown that the vagina has a dynamic and complex ecosystem, and its flora prevalence is created by *Lactobacillus* species [12]. These *Lactobacillus* species generate acidic pH in the vagina through lactic acid and hydrogen peroxide thereby creating an ecosystem protecting against harmful microbes [26]. Vagina flora, under the dominance of *Lactobacillus*, is affected by factors such as age, menstruation, pregnancy, vaginal douching [27]. In situations like vaginal douching, when the balance of flora is disrupted, *Lactobacillus* species that protect the vaginal ecosystem decrease, pathogen microorganisms such as *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp. and anaerobic cocci increase, and accordingly, bacterial vaginosis, a widely seen gynecologic disease, occurs [26, 28]. Bacterial vaginosis has many side effects adversely affecting women's health [14]. Due to bacterial vaginosis; an increase in having an abortion, preterm delivery, chorioamnionitis, pelvic inflammatory disease risk can be seen [15]. A relevant study done shows that vaginal douching increases high-risk HPV infection, and as a consequence, it causes HPV-related genital cancer risk to increase [16, 29, 30]. Another relevant study shows that a decrease in normal vaginal commensal microbiota increases the damage risk in the vaginal epithelium that excretes IL-33, which is a cytokine that prevents effector T cells from migrating to vaginal mucosal tissue, thereby blocking the production of interferon-gamma, a major cytokine in the mucosal antiviral defense [31]. As a result, vaginosis-associated local antiviral defense is pressed, and an increase in invasive pathogens like HIV is observed [32].

In conclusion, vaginal flora is a very complex and dynamic component and is under the influence of many factors. Vaginal douching damages vaginal flora structure and balance,

and adversely affects women's health in a wide range from a simple vaginal infection to cervical neoplasia.

In consequence, in the light of relevant studies, vaginal douching is regarded as a traditional application having harmful effects on women's health and is not supported. Especially, the habit of vaginal douching should be investigated in the scope of primary healthcare by monitoring women, pregnant and puerperal in the age group of 15-49 years, and vaginal douche applicants should be trained. But, changing habits like vaginal douching, which is affected by many and traditional factors, is not as easy as it is supposed. Considering individual and sociological interactions of health-related behaviors, and decisiveness of religious effect, this habit can be preventable through multidisciplinary and intersectoral collaboration, and society based, special education programs aiming to form behavioral change.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

1. Sevil S, Kaplan S, Ünsal A, Abay H, Pınar G, Nazlı Y. Vaginal douching among married Turkish women and relation to quality of life. *Indian J Tradit Know* 2016;15:611-618. Available at: <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/35240>. Accessed March 24, 2022
2. Martino JL, Youngpairoj S, Vermund SH. Vaginal douching: personal practices and public policies. *J Womens Health* 2004;13:1048-1065. <https://doi.org/10.1089/jwh.2004.13.1048>
3. Alcaide ML, Chisembele M, Mumbi M, Malupande E, Jones D. Examining targets for HIV prevention: intravaginal practices in Urban Lusaka, Zambia. *Aids Patient Care St* 2014;28:121-127. <https://doi.org/10.1089/apc.2013.0309>
4. Ekpenyong CE, Daniel NE, Akpan EE. Vaginal douching behavior among young adult women and the perceived adverse health effects. *J Public Health Epidemiol* 2014;6:182-191. <https://doi.org/10.5897/JPHE2014.0622>
5. Annang L, Grimley DM, Hook EW. Vaginal douche practices among black women at risk: exploring douching prevalence, reasons for douching, and sexually transmitted disease infection. *Sex Transm Dis* 2006;33:215-219. Available at: <http://www.jstor.org/stable/44971186>. Accessed March 24, 2022
6. Branch F, Woodruff TJ, Mitro SD, Zota AR. Vaginal douching and racial/ethnic disparities in phthalates exposures among reproductive-aged women: national health and nutrition examination survey 2001-2004. *Environmental Health* 2015;14:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0043-6>
7. McCarthy FNA, Nii Trebi NI, Musah BO, Asmah RH. Intravaginal practices and lactobacilli colonization among women in Accra, Ghana. *BMC Women's Health* 2015;15:46(e1-5). <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0205-2>
8. Li JR, McCormick J, Bocking A, Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reprod Sci* 2012;19:235-242. <https://doi.org/10.1177/1933719111418379>
9. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:776-781. <https://doi.org/10.1111/jgs.13310>
10. Herbst Kralovetz MM, Pyles RB, Ratner AJ, Sycuro LK, Mitchell C. New systems for studying intercellular interactions in bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2016;214:6-13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw130>
11. Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology* 2014;160:2272-2282. <https://doi.org/10.1099/mic.0.081034-0>
12. Mendling W. Vaginal microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2016;902:83-93. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_6)
13. Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? *Appl Microbiol Biot* 2018;102:553-558. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8659-9>
14. Martin DH, Marrazzo JM. The vaginal microbiome: current understanding and future directions. *J Infect Dis* 2016;214:36-41. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw184>
15. Afolabi BB, Moses OE, Oduyebo OO. Bacterial vaginosis and pregnancy outcome in Lagos, Nigeria. *Open Forum Infectious Diseases* 2016;3:ofw030. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw030>
16. Bui TC, Thai TN, Tran LTH, Shete SS, Ramondetta LM, Basen Engquist KM. Association between vaginal douching and genital human papillomavirus infection among women in the United States. *J Infect Dis* 2016;214:1370-1375. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw388>
17. Bui TC, Tran LTH, Ross MW, Markham CM. Douching practices among female sex workers in Phnom Penh, Cambodia. *Int J Std Aids* 2015;26:238-242. <https://doi.org/10.1177/0956462414533098>

18. Attieh E, Maalouf S, Roumieh D, Abdayem P, AbiTayeh G, Kesrouani A. Feminine hygiene practices among female patients and nurses in Lebanon. *Reprod Health* 2016;13:59. <https://doi.org/10.1186/s12978-016-0182-4>
19. Srinivasan S, Fredricks DN. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008;2008:750479. <https://doi.org/10.1155/2008/750479>
20. McClelland RS, Lingappa JR, Srinivasan S, et al. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:554-564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30058-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30058-6)
21. Yaman HE, Aygun M, Tosun H. Traditional genital hygiene practices in Turkey. *Indian J Tradit Know* 2016;15:214-218. Available at: <http://hdl.handle.net/123456789/33969>. Accessed 24.03.2022
22. Ziba FA, Yakong VN, Asore RA, Frederickson K, Flynn M. Douching practices among women in the Bolgatanga municipality of the upper east region of Ghana. *BMC Women's Health* 2019;19:32(e1-5). <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0720-7>
23. Mckee MD, Baquero M, Anderson M, Alvarez A, Karasz A. Vaginal douching among Latinas: practices and meaning. *Matern Child Hlth J* 2009;13:98-106. <https://doi.org/10.1007/s10995-008-0327-3>
24. Brown JM, Poirot E, Hess KL, Brown S, Vertucci M, Hezareh M. Motivations for intravaginal product use among a cohort of women in Los Angeles. *Plos One* 2016;11:e0151378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151378>
25. Brotman RM, Klebanoff MA, Nansel TR, et al. A longitudinal study of vaginal douching and bacterial vaginosis - a marginal structural modeling analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:188-196. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn103>
26. Africa CWJ, Nel J, Stemmet M. Anaerobes and bacterial vaginosis in pregnancy: virulence factors contributing to vaginal colonisation. *Int J Env Res Pub He* 2014;11:6979-7000. <https://doi.org/10.3390/ijerph110706979>
27. Bautista CT, Wurapa E, Sateren WB, Morris S, Hollingsworth B, Sanchez JL. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Military Med Res* 2016;3:4(e1-10). <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0074-5>
28. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis* 2016;214:1-5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw121>
29. Moscicki AB, Ma YF, Farhat S, et al. Redetection of cervical human papillomavirus type 16 (HPV16) in women with a history of HPV16. *J Infect Dis* 2013;208:403-412. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit175>
30. Dickson EL, Vogel RI, Bliss RL, Downs LS. Multiple-type human papillomavirus (HPV) infections a cross-sectional analysis of the prevalence of specific types in 309,000 women referred for HPV testing at the time of cervical cytology. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1295-1302. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31829e9fb4>
31. Oh JE, Kim BC, Chang DH, et al. Dysbiosis-induced IL-33 contributes to impaired antiviral immunity in the genital mucosa. *P Natl Acad Sci USA* 2016;113:762-771. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518589113>
32. Bayigga L, Kateete DP, Anderson DJ, Sekikubo M, Nakanjako D. Diversity of vaginal microbiota in sub-Saharan Africa and its effects on HIV transmission and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:155-166. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.014>

**Acknowledgments:** The authors thank all the participants who helped us in the collection of samples.

**Ethics committee approval:** Adnan Menderes University Clinical Research approved by the Ethics Committee (date: 30.06.2010 and decision no: 3).

#### **Contributions of the authors to the article**

B.C.G., S.D.S. set up the main idea and hypothesis of the study. B.C.G., S.D.S. and S.G. developed the theory and edited the material method section. A.A. made the evaluation of data in results section. The discussion part of the article was written by B.C.G., S.G. and A.A. reviewed, made necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.



## How has the COVID-19 disease affected patients with kidney stones?

### COVID-19 hastalığı böbrek taşı olan hastaları nasıl etkiledi?

Mesut Berkan Duran, Samet Şenel, Tuğba İzci Duran, Taha Numan Yıkılmaz, Serdar Toksöz

Gönderilme tarihi:15.05.2022

Kabul tarihi:16.06.2022

#### Abstract

Purpose: To evaluate the relationship between the presence of kidney stones and COVID-19.

**Materials and methods:** Patients, who were treated for COVID-19 as outpatients as well as inpatients in the ward and/or ICU of two different secondary and tertiary care centers between July 15, 2020, and December 31, 2020, and aged  $\geq 18$  years were retrospectively evaluated. The patients were divided into two subgroups based on the presence of kidney stones, and then the patients with kidney stone were categorized into three groups: those who were treated in an outpatient setting (Group 1), those who were treated in the ward (Group 2), and those who were treated in the intensive care unit (Group 3).

**Results:** The total of 1,335 COVID-19 patients included in the study. Kidney stone was present in 31 (6.9%) of 450 outpatients, 41 (8.9%) of 460 inpatients treated in the ward, and 60 (14.1%) of 425 inpatients treated in the intensive care unit. In Group 1, the duration of COVID-19 treatment was significantly longer in patients with kidney stone than patients without kidney stone ( $8.1 \pm 1.7$  vs.  $6.8 \pm 2.2$  days,  $p=0.01$ ). In Group 2 and in Group 3, the mean hospitalization duration was significantly longer in patients with kidney stone than in those without kidney stone ( $9.1 \pm 3.7$  vs.  $6.2 \pm 2.1$  days,  $p=0.007$ ;  $19.1 \pm 8.1$  vs.  $11.3 \pm 6.2$  days,  $p=0.001$ , respectively).

**Conclusion:** The duration of COVID-19 treatment was longer and the COVID-19 infection was more severe in those with kidney stones.

**Key words:** COVID-19, kidney stone, nephrolithiasis, pandemic.

Duran MB, Senel S, Izci Duran T, Yikilmaz TN, Toksoz S. How has the COVID-19 disease affected patients with kidney stones? Pam Med J 2022;15:611-618.

#### Öz

**Amaç:** Böbrek taşı varlığı ile COVID-19 hastalığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve yöntem:** COVID-19 tanısı ile 15 Kasım-31 Aralık 2020 tarihleri arasında 2. ve 3. basamak 2 farklı merkezde ayaktan, servis ve/veya yoğun bakımda tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Öncelikle hastalar böbrek taşı varlığına göre alt gruplara ayrıldı ve daha sonra böbrek taşı olan olgular, ayaktan tedavi gören hastalar Grup 1, serviste yatarak tedavi gören hastalar Grup 2 ve yoğun bakımda tedavi ihtiyacı doğan olgular ise Grup 3 olarak kategorize edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 1335 COVID-19 hastası dahil edildi. Ayaktan tedavi edilen 450 hastanın 31'inde (%6,9), serviste yatan 460 hastanın 41'inde (%8,9) ve yoğun bakımda yatan 425 hastanın 60'ında (%14,1) böbrek taşı mevcuttu. Grup 1'de, böbrek taşı olan hastalarda COVID-19 tedavi süresi böbrek taşı olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha uzundu ( $8,1 \pm 1,7$  ve  $6,8 \pm 2,2$  gün,  $p=0,01$ ). Grup 2 ve Grup 3'te ortalama hastanede kalış süresi böbrek taşı olan hastalarda böbrek taşı olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla  $9,1 \pm 3,7$  ve  $6,2 \pm 2,1$  gün,  $p=0,007$ ;  $19,1 \pm 8,1$  ve  $11,3 \pm 6,2$  gün,  $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Böbrek taşı olanlarda COVID-19 tedavi süresinin daha fazla ve COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli olduğu saptandı.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Böbrek taşı, nefrolitiazis, pandemi.

Duran MB, Şenel S, İzci Duran T, Yıkılmaz TN, Toksöz S. COVID-19 hastalığı böbrek taşı olan hastaları nasıl etkiledi? Pam Tıp Derg 2022;15:611-618.

Mesut Berkan Duran, Ass. Prof. Pamukkale University, School of Medicine, Department of Urology, Denizli, Turkey, e-mail: drberkanduran@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-8597-2081) (Corresponding Author)

Samet Şenel, Medical Doctor, Ankara City Hospital, Department of Urology, Ankara, Turkey, e-mail: samet\_senel\_umt@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0003-1909-170X)

Tuğba İzci Duran, Medical Doctor, Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Samsun, Turkey, e-mail: drtuğbaizciduran@gmail.com (https://orcid.org/0000-0003-4428-9873)

Taha Numan Yıkılmaz, Assoc. Prof. Denizli Private Egekent Hospital, Department of Urology, Denizli, Turkey, e-mail: numanyikilmaz@gmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8410-2474)

Serdar Toksöz, Assoc. Prof. Hatay State Hospital, Department of Urology, Hatay, Turkey, e-mail: serdartzoksoz@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-2649-1157)

## Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first reported in December 2019 in Wuhan, China [1]. Although COVID-19 primarily affects the respiratory system, it has the potential to affect several other systems with cellular access receptors for the virus, such as the cardiovascular, gastrointestinal, renal, and central nervous systems [2]. COVID-19-associated mortality usually results from coagulopathy, cytokine storm syndrome, and multiorgan failure [3]. Activation of the immune system appears to play a crucial role in both pathogenesis and mortality in COVID-19. As innate immune cells, the dendritic cells and macrophages participate in the immune system-mediated response against the virus until adaptive immunity is activated [4]. The CD4+ T helper cells activate B cells to facilitate virus-specific antibody production, whereas the CD8+ T cytotoxic cells destroy the virus-infected cells [5]. Although these cells are involved in immune defense against various infections, they may induce symptoms associated with the infections. These symptoms trigger various levels of antibody response based on the amount and location of the pre-existing immune defense cells. The basal immune response in chronic diseases does not always benefit the required defense; however, it may sometimes lead to severe symptoms due to excessive response.

Chronic diseases are diseases that progress slowly, last for  $\geq 3$  months, are caused by  $\geq 1$  risk factors, generally have a complicated disease course, and affect the quality of life of the individual. Most chronic diseases such as metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM), obesity, hypertension (HT), and cardiovascular diseases aggravate the severity of COVID-19, as in all other infections [6]. The inflammatory response that occurs during the disease course is generated by both the innate and adaptive immune systems. Cytokines, which play a major role in this inflammatory response, are produced by various immune system cells such as the macrophages, dendritic cells, natural killer cells, and T and B lymphocytes [7]. Furthermore, the disruption of mitochondrial function is a key factor in the progression of chronic and age-related diseases [8]. A previous study has shown that mitochondrial dysfunction is a key factor in triggering the cytokine storm

associated with the severity of COVID-19 and the devastating symptoms that, ultimately, lead to death in patients with COVID-19 [9].

Urinary stone diseases have a chronic pathophysiology that affects 5%-10% of the population throughout their life [10, 11]. The main components of urinary tract stones are mostly calcium, oxalate and phosphate. A previous study has shown that oxalate causes mitochondrial dysfunction and impairs redox homeostasis in monocytes [12]. As a result of the loss of functions of macrophages due to mitochondrial dysfunction and more than a desired level of reactive oxygen species (ROS) are produced in the cellular environment, an excessive immune response mechanism comes into play. The excessive immune response that occurs in other chronic diseases has also been demonstrated in patients with urinary stones.

This study aimed to evaluate the effect of the presence of kidney stones on disease severity in patients with COVID-19 and to explore prevalence of kidney stones in patients treated at different clinical levels such as outpatient, ward, and intensive care unit (ICU).

## Materials and methods

A retrospective analysis was performed with the data of patients who were treated for COVID-19 as outpatients as well as inpatients in the ward and/or ICU of two different secondary and tertiary care centers between July 15, 2020, and December 31, 2020. In total, 1,335 patients aged  $>18$  years were included in this study. Diagnosis was made by using the real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) test with nasopharyngeal swab samples of the patients included in the study. Patients with negative rRT-PCR test results but positive radiological results were also included in this study. In order to standardize the study, the initiation of COVID-19 treatment by the relevant clinician was accepted as the inclusion criterion. Patients who were pregnant, had active ureteral stones and were younger than 18 years of age with COVID-19 infection were excluded from the study. The patient's data were analyzed and they were randomized into the following three groups: those treated in outpatient setting, those hospitalized and treated in the ward and those treated in the ICU. All patients were examined for the presence of urinary stones.



The following data of the patients included to the study were recorded: demographics (age and sex), medical history, medications used, urinary stone location, stone burden, previous stone surgeries, comorbidities, and COVID-19 severity level and the type of treatment (outpatient, ward, or ICU) they received due to COVID-19 was recorded.

At first, the patients were divided into two subgroups based on the presence of kidney stones, and then the data of these patients with kidney stones were analyzed in detail. The patients with kidney stone were further categorized into three groups: those who were treated in an outpatient setting (Group 1), those who were treated in the ward (Group 2), and those who were treated in the ICU (Group 3). The patients included in the study were evaluated cross-sectionally and compared only according to the presence of kidney stones. The course of COVID-19 was investigated in the patients with kidney stones and also the relationship between the presence of kidney stones and COVID-19 and its effect on the severity of COVID-19 were examined. The patient's kidney stone disease was taken as a sufficient criterion for inclusion in the study. Symptomatic or other clinical features were not taken into account. The study was approved by the local ethics committee (Approval number: 2021/230).

## Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 22 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive data were presented as frequency (percentage), number and mean  $\pm$  standard deviation, or median (min–max). Distribution properties of numerical variables were evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. Independent-samples t-test was used for comparing the normally distributed and Mann–Whitney U test was used for comparing the nonnormally distributed numerical variables. Categorical data were evaluated using the chi-square test and *p* values of  $<0.05$  were considered statistically significant.

## Results

The mean age of 1,335 patients included in the study was  $56 \pm 15.1$  years and the male/female ratio was 790/545 (Table 1). The mean hospitalization duration was  $9.08 \pm 4.18$  days. In this cross-sectional study, kidney stone was present in 31 (6.9%) of 450 outpatients, 41 (8.9%) of 460 inpatients treated in the ward, and 60 (14.1%) of 425 inpatients treated in the ICU. The distribution of stone location and mean stone burden for a total of 132 patients with a history of kidney stone were as follows: upper calyx (56 mm<sup>2</sup>) in 31 patients, middle calyx (36 mm<sup>2</sup>) in 28 patients, lower calyx (32 mm<sup>2</sup>) in 28 patients, lower calyx (32 mm<sup>2</sup>) in 59

**Table 1.** Demographic characteristics of the cases

		Kidney stone +	Kidney stone -	Total	<i>p</i>
<b>Age (year)</b>		58 $\pm$ 17.2	55 $\pm$ 14.8	56 $\pm$ 15.1	0.200
<b>Gender</b>	Male	79 (59.9%)	711 (59.1%)	790	0.500
	Female	53 (40.1%)	492 (40.9%)	545	
<b>Stone localization/ size (mm<sup>2</sup>)</b>	Upper calyx	31 (56 mm <sup>2</sup> )	-		
	Middle calyx	28 (36 mm <sup>2</sup> )	-		
	Lower calyx	59 (32 mm <sup>2</sup> )	-		
	Renal pelvis	14 (81 mm <sup>2</sup> )	-		
<b>Previous kidney stone surgery history (%)</b>		49 (37.1%)	-		
<b>History of medical treatment for kidney stone (%)</b>		35 (26.5%)	-		
<b>Patients treated in an outpatient setting</b>		31 (6.9%)	19 (93.1%)	450	
<b>Patients treated in the ward</b>		41 (8.9%)	419 (91.1%)	460	
<b>Patients treated in the ICU</b>		60 (14.1%)	365 (85.9%)	425	<b>0.010</b>
<b>Total</b>		132	1203	1335	

ICU: Intensive care unit

patients, and renal pelvis stones in 14 patients (81 mm<sup>2</sup>). Among the patients, 49 (37.1%) had a history of previous stone surgery and 35 (26.5%) had a history of potassium citrate treatment for kidney stones.

The patients included in the study were investigated in terms of comorbidities such as DM, HT, coronary artery disease, and obesity. As summarized in Table 2, the presence of at least one of these diseases was considered positive for comorbidities. Although positivity rate for comorbidities was high in Group 3, as expected, no significant correlation was found between the presence of kidney stone and comorbidities in any of the group ( $p>0.005$ ).

When evaluated in terms of the presence of kidney stones, only 6.9% patients in Group 1 and 14.1% patients in Group 3 had kidney stones, and this result was statistically significant ( $p=0.01$ ). Long-term post-COVID-19 syndrome (a term used to describe the disease in people who have recovered from COVID-19 but still report persistent effects of infection or have usual symptoms of the infection for much longer than expected, and it is defined as the persistence of symptoms for  $\geq 1$  month) was observed in 14 of 31 patients with kidney stones who were treated in an outpatient setting. The duration of treatment was  $6.8\pm 2.2$  days in the patients without kidney stones, whereas it increased to  $8.1\pm 1.7$  days in the presence of kidney stones, and the difference was statistically significant ( $p=0.01$ ) (Table 2). When the comorbidities of the patients were evaluated, no significant difference was observed in patients with and without kidney stones, whereas the presence of kidney stones was found to be the only parameter associated with long-term post-COVID-19 syndrome, and a statistically significant result was obtained ( $p<0.05$ ).

The mean hospitalization duration for the patients in Group 2 was  $6.5\pm 2.2$  days. In patients with kidney stones, this period was significantly longer than in those without kidney stones ( $9.1\pm 3.7$  vs.  $6.2\pm 2.1$  days,  $p=0.007$ ). A significant relationship was not observed between the presence of kidney stones and age, sex, and comorbidities. However, the presence of kidney stones had a role in increasing the symptom score and prolonging the treatment and hospitalization durations.

In this study, among the 425 patients in Group 3 treated in the ICU, 115 were intubated and 310 were followed up on a mechanical ventilator due to hypoxia. During the follow-up, 76 (17.8%) patients died. In total, 60 (14.1%) patients were positive and 365 (85.9%) were negative for a history of kidney stones. Age, gender, demographics, and comorbidities of the patients were similar in the patients with and without kidney stones. Although there was no relationship between death during follow-up and the presence of kidney stones, the presence of kidney stones was significantly observed higher in patients requiring prolonged treatment. When the mean hospitalization duration in the ICU was compared between the patients with and without kidney stone, a significant difference was observed ( $19.1\pm 8.1$  vs.  $11.3\pm 6.2$  days,  $p=0.001$ ). Although the number of intubated patients was 21 (35%) in the group with kidney stones, it was 94 (25.7%) in the group without kidney stones; and, the difference was not statistically significant ( $p=0.19$ ). There was a significant relationship between the presence of kidney stones and prolonged treatment time, long hospital stay, and increased symptom score ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ , and  $p<0.05$ , respectively).

## Discussion

Coronavirus disease 2019 rapidly spread all over the world since its first diagnosis and has now become a pandemic. The clinical effects of COVID-19 are associated with widespread inflammatory response [13]. A previous study has reported that it is more common in patients with inflammatory diseases and worse clinical outcomes are observed in patients with comorbidities [14]. Previous studies in the literature suggest that urinary stone diseases trigger the inflammatory activation in such patients [15-17]. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the relationship between the presence of kidney stones and COVID-19. The main finding of this study is that the severity and duration of COVID-19 are significantly higher in those with kidney stone disease. This suggests that the presence of kidney stone adversely affects the course of COVID-19.

The prevalence of urinary tract stone is increasing worldwide. A previous study reported that the prevalence rate of kidney stones in Chinese adults was 5.8% [18]. In another

**Table 2.** Comparison of the groups according to the presence of kidney stone disease

	Group 1 (n=450)			Group 2 (n=460)			Group 3 (n=425)		
	Kidney stone + n=31 (6.9%) %	Kidney stone - n=419 (93.1%) %	p	Kidney stone + n=41 (8.9%) %	Kidney stone - n=419 (91.1%) %	p	Kidney stone + n=60 (14.1%) %	Kidney stone - n=365 (85.9%) %	p
<b>Gender</b>									
<b>Male</b>	18 (58.1)	237 (56.5)	0.170	22 (53.6)	268 (63.9)	0.410	37 (61.6)	226 (61.9)	0.230
<b>Female</b>	13 (41.9)	182 (43.5)	0.180	19 (46.4)	151 (36.1)	0.260	23 (38.4)	139 (38.1)	0.240
<b>Age (year)</b>	49±15.4	53±9.8	0.300	54±11.8	50±17.1	0.640	71±20.4	69±14.5	0.220
<b>Presence of the comorbid diseases ≥1 (DM, HT, obesity, cardiovascular diseases etc.)</b>	10 (32.2)	144 (34.3)	0.400	19 (46.3)	198 (47.2)	0.280	36 (60)	289 (79.1)	0.470
<b>Duration of hospital stay (day)</b>	-	-	-	9.1±3.7	6.2±2.1	<b>0.007</b>	19.1±8.1	11.3±6.2	<b>0.001</b>
<b>Lung involvement</b>	-	-	-	8 (19.5)	103 (24.5)	0.190	51 (85)	299 (81.9)	0.480
<b>The need for O2 support</b>	3 (9.6)	31 (7.3)	0.110	12 (29.2)	59 (14.08)	<b>0.050</b>	43 (71.6)	325 (89.04)	<b>0.010</b>
<b>The need for intubation</b>	-	-	-	-	-	-	21 (35)	94 (25.7)	0.190
<b>Mortality (Exitus)</b>	-	-	-	-	-	-	11 (18.3)	65 (17.8)	0.210

DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension

study conducted between 2007 and 2010, the prevalence rate of kidney stones was 8.8% [11]. Considering all the patients in this study, the overall rate of kidney stones was 9.8%. On the other hand, when subgroups were considered, this rate was 6.9% in those treated in an outpatient setting for COVID-19, 8.9% in those treated in the ward, and 14.1% in those treated in the ICU. The increased rate of kidney stones in patients treated in the ICU was also found to be significant.

Although the pathophysiology of COVID-19 is not clearly understood, it is known to cause aggressive inflammation induced by the viral replication, thereby causing acute lung injury [19]. Although the host's immune response is important for the eradication of the infection, it also plays an important role in the pathogenesis of severe clinical manifestations [20]. The Coronavirus-19 suppresses the antiviral interferon- $\gamma$  response in the lung tissue in the early period, resulting in the overproduction of proinflammatory cytokines (e.g., interleukin [IL]-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, and tumor necrosis factor- $\alpha$ ) and chemokines (e.g., CXC chemokine ligand 10 and CC-chemokine ligand 2). The result is a cytokine storm. Thus, damage to the lung tissue occurs, resulting in pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Th1/Th17 cells may also be activated in this process and exacerbate inflammation. These cellular mechanisms reveal that the immune response is a determining factor for the clinical outcomes of COVID-19 [19, 20]. Several studies conducted from this perspective have shown that COVID-19 is more common in patients who are prone to inflammation. Ferri et al. [21] conducted a multicenter study with 1.641 patients and emphasized that there were more patients diagnosed with rRT-PCR in the patient group with  $\geq 1$  autoimmune systemic diseases than the normal population or those who were highly likely to have COVID-19 infection based on their symptoms despite the diagnosis not being conformed. In another study, it was shown that pneumonia that developed secondary to COVID-19 was detected more commonly in patients with inflammatory bowel disease than in the group without inflammatory bowel disease [22]. Furthermore, in a population-based study by Doran et al. [23], a total of 609 patients with and without rheumatoid arthritis were compared

and patients with rheumatoid arthritis were more likely to be severely symptomatic and hospitalized. Similarly, in a prospective study conducted with 2,108 patients with inflammatory polyarthritis, hospitalized patients had a 2- to 4-fold increased risk of infection compared with the healthy population [24]. In the present study, a significantly higher rate of kidney stones was found in patients with COVID-19 treated in the ICU and the treatment and hospitalization durations of patients with kidney stones in all three groups were significantly longer than those without kidney stones; this was consistent with the aforementioned findings in the literature.

It has been shown that patient admissions to both emergency and urology outpatient clinic decreased during the COVID-19 pandemic period [25]. Urinary system stone disease is one of the presentations of urological diseases to emergencies outpatient clinics. Kidney stones occur in 5%-10% of the general population at least once in their lifetime [26]. Most kidney stones are in the form of calcium oxalate (CaOx) [27]. It has previously been shown that the crystals and oxalate that form kidney stones cause the release of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), which plays an important role in the activation and migration of monocytes/macrophages from the renal epithelial cells [12]. The mitochondria regulate intracellular signaling cascades by producing ROS, which is necessary for the macrophages to perform their physiological functions. However, excessive production of ROS impairs the mitochondrial function and causes the activation of cascades that cause excessive inflammatory response [28]. It is known that oxalate crystals, which constitute a major portion of urinary stones, increase ROS production in renal cells [29]. In addition, macrophages exposed to CaOx crystals have been shown to release inflammatory cytokines and chemokines [12]. In a study conducted by Williams et al. [30], a significant decrease was reported in the mitochondrial functions of monocytes circulating in the blood in patients with CaOx stones compared with those in the control group. Monosodium urate crystals also activate inflammatory pathways by stimulating IL-1 $\beta$  production and lead to an innate immune response [16]. Although the metabolic structures of the stones were unknown in the present study,

the finding related to COVID-19 progressing more severely in patients with kidney stones is supported by the abovementioned mechanisms.

Impairment of the mitochondrial function plays a key role in aging and the progression of age-related diseases [8, 9]. Various diseases associated with aging and mitochondrial dysfunction, such as neurodegenerative diseases, diabetes, and atherosclerosis, have been associated with excessive activation of the inflammatory system. In addition, the association of mitochondrial dysfunction with inflammation increases after the fifth decade of one's life, and the severity of COVID-19 and its associated mortality also increase in this age group [9]. This may explain that why excessive inflammatory response cannot be prevented in elderly patients and patients with comorbidities and why life-threatening consequences occur as a result of cytokine storm [31]. The increased need for intensive care and advanced treatment for COVID-19 in elderly patients and patients with comorbidities in the present study is supported by the relationship revealed by the abovementioned mechanisms.

This study has some limitations such as its retrospective design and inability to evaluate the mortality rates for all of the patients because of the lack of data. In addition, as the stone analysis results of the patients were not available, a comparative analysis could not be performed considering the metabolic structure of the stone. It was also another limitation that the severity of the disease was differentiated only according to the treatment setting. Nevertheless, this study is important as, to our knowledge, it is the first study to evaluate the incidence and severity of COVID-19 in patients with kidney stones.

It was determined that the duration of COVID-19 treatment was longer and the COVID-19 infection was more severe in those with kidney stones. This study presents a different perspective in the evaluation of patients with kidney stones during this ongoing pandemic; however, further prospective and randomized controlled studies are needed regarding this issue.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

1. Erensoy S. SARS-CoV-2 and microbiological diagnostic dynamics in covid-19 pandemic. *Mikrobiyol Bul* 2020;54:497-509. <https://doi.org/10.5578/mb.69839>
2. Krishnan A, James P, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. *Intern Emerg Med* 2021;16:815-830. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02616-5>
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
4. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tsenget CTK, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol* 2009;83:3039-3048. <https://doi.org/10.1128/JVI.01792-08>
5. Yuki, K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol* 2020;215:108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
6. Pirola CJ, Sookoian S. Age but not sex may explain the negative effect of arterial hypertension and diabetes on COVID-19 prognosis. *J Infect* 2020;81:647-679. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.010>
7. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R, et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol* 2020;11:1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
8. López Lluch G, Santos Ocaña C, Sánchez Alcázar JA, et al. Mitochondrial responsibility in ageing process: innocent, suspect or guilty. *Biogerontology* 2015;16:599-620. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9585-9>
9. Moreno Fernández Ayala DJ, Navas P, López Lluch G. Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease. *Exp Gerontol* 2020;142:111147. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111147>
10. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y, et al. Epidemiology of stone disease across the world. *World Journal of Urology* 2017;35:1301-1320. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>
11. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS, Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>
12. Patel M, Yarlagadda V, Adedoyin O, et al. Oxalate induces mitochondrial dysfunction and disrupts redox homeostasis in a human monocyte derived cell line. *Redox Biol*, 2018;15:207-215. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.003>

13. de Lucena TMC, Santos AFS, Lima BR, Albuquerque Borborema ME, Silvaet JA. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:597-600. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.025>
14. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
15. Darisipudi MN, Knauf F. An update on the role of the inflammasomes in the pathogenesis of kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2016;31:535-544. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3153-z>
16. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:75-86. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>
17. Mulay SR, Evan A, Anders HJ. Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:507-514. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft248>
18. Zeng G, Mai Z, Xia S, et al. Prevalence of kidney stones in China: an ultrasonography based cross-sectional study. *BJU Int* 2017;120:109-116. <https://doi.org/10.1111/bju.13828>
19. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin* 2020;35:266-271. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
20. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev* 2020;19:102523. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
21. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, et al. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol* 2020;39:3195-3204. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05334-7>
22. Popa IV, Diculescu M, Mihai C, Cijeveschi Prelipcean C, Burlacu A. COVID-19 and inflammatory bowel diseases: risk assessment, shared molecular pathways, and therapeutic challenges. *Gastroenterol Res Pract* 2020;2020:1918035. <https://doi.org/10.1155/2020/1918035>
23. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-2293. <https://doi.org/10.1002/art.10524>
24. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-312. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.057265>
25. Başer HY, Başer A. The impact of the COVID-19 pandemic on the short and mid-term urological emergencies and the emergency department. *J Exp Clin Med* 2021;38:466-470. <https://doi.org/10.52142/omujecm.38.4.12>
26. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:535-543. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00005>
27. Holmes RP, Assimos DG. The impact of dietary oxalate on kidney stone formation. *Urol Res* 2004;32:311-316. <https://doi.org/10.1007/s00240-004-0437-3>
28. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell* 2012;148:1145-1159. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.035>
29. Khan SR. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis. *Transl Androl Urol*, 2014;3:256-276. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2014.06.04>
30. Williams J, Holmes RP, Assimos DG, Mitchell T. Monocyte mitochondrial function in calcium oxalate stone formers. *Urology* 2016;93:224(e1-6). <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.03.004>
31. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflamm-aging". *Inflamm Res* 2020;69:825-839. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>

**Ethics committee approval:** Ondokuz Mayıs University Clinical Research approved by the Ethics Committee (date: 30/04/2021 and number: 2021/230).

The authors declare that data and material used for this study is available upon a reasonable request.

#### Authors' contributions to the article

Conception and design of the study; M.B.D., T.I.D., S.T., T.N.Y. Generation, collection, assembly, analysis and/or interpretation of data; S.S., S.T. Drafting or revision of the manuscript; M.B.D., S.S., T.I.D., T.N.Y., S.T. Approval of the final version of the manuscript; M.B.D., S.S., T.I.D., T.N.Y., S.T.

# Anxiety and depression status of patients with heart failure

## *Kalp yetersizliği hastalarında depresyon ve anksiyete*

Özge Özden Tok, Yasin Yılmaz, Ayşe Sakallı Kani, Ezgi İnce Guliyev, Burçak Kılıckıran Avcı, Zerrin Yiğit, İbrahim Balcıoğlu, Zeki Öngen

Gönderilme tarihi:19.02.2022

Kabul tarihi:20.06.2022

### Abstract

**Purpose:** Heart failure (HF) is characterized by chronic, progressive impairment of cardiac functions and is associated with high mortality and morbidity. Psychological symptoms such as depression and anxiety are common among patients with HF and related to mortality, poor function, and treatment adherence failure. In this study we aimed to screen the depression and anxiety symptoms among patients with HF.

**Materials and methods:** In this cross-sectional, observational study, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) was used. A total number of 140 patients diagnosed with HF (94 male, 46 female) under follow-up for at least one year were enrolled into study. Statistical analyses were performed using SPSS.

**Results:** The mean depression score was  $9.5\pm 3.9$ , and the mean anxiety score was  $8.9\pm 4.1$ . According to the cut-off scores, 74% of the patients had depressive symptoms, whereas 39% of the patients regarded as having anxiety symptoms. The depression and anxiety scores were significantly higher in NYHA Class 3-4 patients compared with those in NYHA Class 1-2. There was positive correlation between duration of disease and depression scores. Patients sleeping less than 6 hours had higher level of depression and anxiety scores.

**Conclusion:** The present study provides evidence of high prevalence rates of depression and anxiety symptoms in patients with HF. This study might guide us to psychological or medical treatment for psychological disorders among patients with HF.

**Key words:** Depression, anxiety, heart failure, hospital anxiety and depression scale (HAD).

Ozden Tok O, Yilmaz Y, Sakalli Kani A, Ince Guliyev E, Kilickiran Avcı B, Yigit Z, Balcioglu I, Ongen Z. Anxiety and depression status of patients with heart failure. Pam Med J 2022;15:619-626.

### Öz

**Amaç:** Kalp yetersizliği, kalp fonksiyonlarının kronik, ilerleyici bozukluğu ile karakterize, yüksek mortalite ve morbiditesi olan bir durumdur. Depresyon ve anksiyete gibi psikolojik semptomlar kalp yetersizliği hastalarında sık görülmeyle birlikte, mortalite, fonksiyon bozukluğu ve tedaviye uyum zorluğu gibi sorunlarla da ilişkilidir. Bu çalışmada, kalp yetersizliği hastalarında depresyon ve anksiyete semptomlarını araştırmayı planladık.

**Gereç ve yöntem:** Bu kesitsel gözlem çalışmasında Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) kullanılmıştır. Kalp yetersizliği tanılı toplamda 140 hasta (94 erkek, 46 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS programı kullanılmıştır.

**Bulgular:** Ortalama depresyon skoru  $9,5\pm 3,9$  ve ortalama anksiyete skoru  $8,9\pm 4,1$  bulundu. Kesme puanı değerlerine göre hastaların %74'ünde depresyon ve %39'unda anksiyete semptomu saptandı. Depresyon ve anksiyete skoru NYHA sınıf 3-4'te diğer sınıflara göre daha yüksek bulundu. Hastalığın süresi ile depresyon arasında pozitif korelasyon saptandı. Günde 6 saatten az uyuyan hastaların depresyon ve anksiyete skorları daha yüksek bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda, kalp yetersizliği olan hastalarda yüksek oranda depresyon ve anksiyete semptomu saptanmıştır. Bu sonuçlar, kalp yetersizliği olan hastaların psikolojik semptomları için tedavi gereksinimi olduğunu göstermektedir.

Özge Özden Tok, Ass. Prof. Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Cardiology, Istanbul, Memorial Bahcelievler Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: [ozgeozdenctf@hotmail.com](mailto:ozgeozdenctf@hotmail.com) (<https://orcid.org/0000-0003-4148-4366>)

Yasin Yılmaz, M.D. Istanbul University, Institute of Graduate Studies in Health Sciences, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Neuroscience, Istanbul, Turkey, e-mail: [dryasinilmaz@gmail.com](mailto:dryasinilmaz@gmail.com) (<https://orcid.org/0000-0002-4811-5750>) (Corresponding Author)

Ayşe Sakallı Kani, Ass. Prof. Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey, e-mail: [akanisakalli@gmail.com](mailto:akanisakalli@gmail.com) (<https://orcid.org/0000-0002-7391-8221>)

Ezgi İnce Guliyev, M.D. Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey, e-mail: [ezgi.ince@yahoo.com](mailto:ezgi.ince@yahoo.com) (<https://orcid.org/0000-0003-3283-9102>)

Burçak Kılıckıran Avcı, Assoc. Prof. Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey, e-mail: [burcak.kavci@gmail.com](mailto:burcak.kavci@gmail.com) (<https://orcid.org/0000-0001-9285-0608>)

Zerrin Yiğit, Prof. Istanbul University, Institute of Cardiology, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey, e-mail: [yigit.zerrin@gmail.com](mailto:yigit.zerrin@gmail.com) (<https://orcid.org/0000-0002-8368-7906>)

İbrahim Balcıoğlu, Prof. Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Psychiatry, Istanbul, Turkey, e-mail: [himbali@hotmail.com](mailto:himbali@hotmail.com) (<https://orcid.org/0000-0002-5475-3695>)

Zeki Öngen, Prof. Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey, e-mail: [zongen@istanbul.edu.tr](mailto:zongen@istanbul.edu.tr) (<https://orcid.org/0000-0003-1835-5929>)

**Anahtar kelimeler:** Depresyon, anksiyete, kalp yetersizliği, hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD).

Özden Tok Ö, Yılmaz Y, Sakallı Kani A, İnce Guliyev E, Kılıckıran Avcı B, Yiğit Z, Balcıoğlu İ, Öngen Z. Kalp yetersizliği hastalarında depresyon ve anksiyete. Pam Tıp Derg 2022;15:619-626.

## Introduction

Heart failure (HF) is a chronic condition associated with high mortality and morbidity. The prevalence of HF is more than 6 million in US and approximately 7% in Turkey [1, 2].

The patients with HF have decreased quality of life, frequent hospitalization, treatment adherence failure and psychological problems. Depression and anxiety are most common psychological disorders that can seriously affect patients' health care with HF [3]. Epidemiological studies showed a high prevalence rate of depression and anxiety among patients with HF. Depending on how depression and anxiety were evaluated, the rate of depression and anxiety reaches up to 60% in patients with HF [4-7]. On the other hand, depression increases the mortality rate up to two fold in HF patients [8].

Depression is also associated with negative outcomes and secondary events in patients with HF. The psychological consequences influence not only patient's life, but also their family, caretakers and society. The underestimation of these symptoms can also overburden to patients.

A way to reduce the burden of cardiovascular disease is to screen patients in terms of comorbid psychological symptoms such as depression and anxiety. In this study, our aim was to screen the prevalence of depression and anxiety symptoms in patients with HF.

## Materials and methods

### Study design and patient characteristics

In this cross-sectional observational study, patients diagnosed with Heart Failure (HF) were enrolled into study. Patients in centers (Istanbul University-Cerrahpasa Department of Cardiology and Istanbul University Institute of Cardiology) were asked to participate into study. A total of 180 patients with HF were voluntary to be involved into study. The complete data of 140 patients were eligible for this study (others had lack of clinical data, incomplete questionnaires).

Patients were under follow-up for at least one year in each center.

### Data collection

Sociodemographic data such as sex, age, body mass index, education status, marital status, employment status, income level, habits (smoking, alcohol), physical activity, sleep duration, psychiatric drug use, and concomitant disease information (e.g. diabetes, thyroid disease) were investigated in a tabulated form. Information about disease, such as duration of disease, left ventricle ejection fraction (LVEF), New York Heart Association (NYHA) functional classes, and etiology of heart failure were recorded by one specialist outpatient clinic physician in each center.

### Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)

The screening questionnaire for psychological symptoms was the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD), which is a self-report questionnaire with very high reliability and validity [9]. This questionnaire is often used in hospital settings to screen the anxiety and depression status of patients. The Turkish reliability and validity study was performed by Aydemir et al. [10]. It consists of 14 questions, half of which relate to anxiety and the rest are about depression. The cut-off score is 7 for depression and 10 for anxiety in the Turkish form.

### Inclusion criteria

Patients aged over 18 years, under treatment for HF in the above-mentioned centers for at least one year, and were willing to participate were included.

### Exclusion criteria

Exclusion criteria were as follows: decompensation of heart failure within the last month, severe neurologic and/or pulmonary complications, and refusal to join into the study. All patients provided written informed consent.



## Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences version 21 (SPSS for Windows, Chicago, IL, USA). Patient characteristics were summarized using mean  $\pm$  SD values and percentages. The comparison test (Student t test) was used to compare the HAD scores according to clinical variables of sex, age, body mass index, education status, marital status, employment status, income level, smoking habit, physical activity, sleep duration, and diet adherence. Clinical correlations were done by Pearson test. A *p* value  $<0.05$  was considered statistically significant.

The study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee for human research of Istanbul University Cerrahpasa School of Medicine.

## Results

### Socio-demographic findings

A total 140 patients (94 male, 46 female) were eligible for the study. The mean age was  $60.0 \pm 11.4$  years (range, 26-80 years). Eighteen patients (13%) were younger than 45 years, 83 patients (59%) were aged between 45-65 years, and 39 patients (28%) were older than 65 years. According to their body mass index (BMI) 51 patients (37%) were normal, 62 patients (44%) were overweight, and 16 patients (11%) were obese and 11 patients (8%) were morbidly obese (Table 1).

Twenty percent of patients ( $n=27$ ) were single. Twelve percent of patients ( $n=17$ ) were living alone. Sixty nine percent of patients ( $n=96$ ) were retired/not working. Twenty percent of patients ( $n=28$ ) are smoking, thirty three percent of patients ( $n=46$ ) were ex-smoker. Eighty three percent of patients ( $n=116$ ) didn't do regular physical activity. Thirty five percent of patients ( $n=50$ ) were sleeping less than 6 hours in a day. Fourteen percent of patients ( $n=19$ ) were using antidepressant drugs and five percent of patients ( $n=5$ ) using anxiolytic medicines. Nearly half of the patients (46%,  $n=64$ ) had concomitant diabetes mellitus (DM).

### Clinical findings

The mean duration of disease was  $6.5 \pm 4.1$  years (range, 1-20 years). Left ventricular ejection fraction (LVEF) of half of the patients

was 25-40%. One third of patients had 40-50% ejection fraction rate. Forty seven percent of the patients were in NYHA Class 2, and 41% were in NYHA Class 3. Eighty four percent of the patients had coronary heart disease as etiology (Table 2).

## Prevalence of depression and anxiety symptoms

### Depression

The mean depression score was  $9.5 \pm 3.9$  (median 10). According to cut-off scores, 74% of the patients ( $n=103$ ) had depression symptoms. When we excluded the patients receiving antidepressant drugs, the ratio didn't change (73%; mean  $9.4 \pm 3.9$ , median 10).

### Anxiety

The mean anxiety score was  $8.9 \pm 4.1$  (median 9). According to cut-off scores, 39% of the patients ( $n=54$ ) had anxiety symptoms.

### Clinical correlations

There was positive correlation between disease duration and depression score ( $r=0.3$ ,  $p<0.01$ ). The age of patients was found positively correlated with depression score ( $r=0.2$ ,  $p=0.01$ ) (Table 3). Gender, body mass index, diet adherence, education, marital status, habitation status, fixed income, smoking and alcohol habits, comorbid diseases didn't affect depression score ( $p>0.05$ ). Retired patients had a higher depression score compared with those who were employed (10.0 vs 8.4;  $p=0.03$ ) (Table 1).

Patients doing regular physical activity had obviously lower depression scores compared to those didn't do (6.9 vs 10.0;  $p<0.01$ ). Patients doing regular physical activity more than 3 hours in a week had also lower depression scores compared to those doing physical activity 1 to 3 hours in a week (5.5 vs. 9.0;  $p<0.01$ ). Patients walking more than 60 minutes in a day had apparently lower depression score than those walking 30-60 minutes in a day (3.6 vs. 8.8;  $p<0.01$ ). The mean depression score was high in patients sleeping less than 6 hours in a day ( $p<0.01$ ). Left ventricular ejection fraction didn't affect depression score ( $p>0.05$ ). While mean depression score was 5.9 in NYHA class I patients, it was 10.5 in class III and 15.2 in NYHA class IV patients ( $p<0.01$ ) (Table 2).

**Table 1.** The sociodemographic data and depression and anxiety scores of patients

Characteristics	Value	Depression Score	Anxiety Score
<b>Participants</b>	n=140	9.5±3.9	8.9±4.1
<b>Gender</b>		<i>p</i> =0.17	<i>p</i> =0.95
Male	94 (67%)	9.2	8.9
Female	46 (33%)	10.1	9.0
<b>Age</b>		<i>p</i> <0.01	<i>p</i> =0.24
<45	18 (13%)	8.6	8.5
45-65	83 (59%)	8.9	9.5
>65	59 (28%)	11.1	9.9
<b>BMI</b>		<i>p</i> =0.24	<i>p</i> =0.24
<24 (normal)	51 (37%)	10.0	8.8
25-29 (overweight)	62 (44%)	8.8	8.7
>30-34 (obese)	16 (11%)	9.7	9.3
35-40 (morbidly obese)	11 (8%)	10.9	10.4
<b>Education Status</b>		<i>p</i> =0.66	<i>p</i> =0.85
Primary school or less	80 (57%)	9.6	8.9
Secondary school or more	60 (43%)	9.3	9.0
<b>Marital Status</b>		<i>p</i> =0.58	<i>p</i> =0.02
Married	113 (81%)	9.6	8.6
Single	27 (19%)	9.1	10.5
<b>Habitation Status</b>		<i>p</i> =0.80	<i>p</i> =0.05
with family	123 (88%)	9.5	8.7
Alone	17 (12%)	9.2	10.8
<b>Employment Status</b>		<i>p</i> =0.03	<i>p</i> =0.24
Employed	44 (31%)	8.4	9.5
Retired	96 (69%)	10.0	8.7
<b>Fixed Income</b>		<i>p</i> =0.22	<i>p</i> =0.94
Yes	92 (66%)	9.2	9.0
No	48 (34%)	10.0	8.9
<b>Smoking Habit</b>		<i>p</i> =0.06	<i>p</i> =0.06
Smoker	28 (20%)	8.4	8.8
Ex-smoker	46 (33%)	9.0	7.9
Non-smoker	66 (47%)	10.3	9.7
<b>Alcohol Consumption</b>		<i>p</i> =0.43	<i>p</i> =0.02
Drinker	6 (4%)	7.8	4.6
Ex-drinker	35 (25%)	9.1	9.4
Non-drinker	99 (71%)	9.7	9.0
<b>Regular Exercise</b>		<i>p</i> <0.01	<i>p</i> <0.01
Yes	24 (17%)	6.9	5.9
No	116 (83%)	10.0	9.6
<b>Sleep Duration</b>		<i>p</i> <0.01	<i>p</i> =0.04
<6 hours	50 (36%)	11.1	10.1
6-8 hours	55 (39%)	8.7	8.4
>8 hours	35 (25%)	8.3	8.2
<b>Concomitant Diseases</b>		<i>p</i> =0.18	<i>p</i> =0.64
with	96 (69%)	9.2	9.1
without	44 (31%)	10.1	8.7
<b>Obey to diet</b>		<i>p</i> =0.14	<i>p</i> =0.64
Yes	59 (42%)	8.9	8.8
No	81 (58%)	9.9	9.1

BMI: Body mass index

**Table 2.** The clinical data and depression and anxiety scores of patients

Characteristics	Value	Depression Score	Anxiety Score
<b>Disease Duration</b>		<b><i>p</i>&lt;0.01</b>	<i>p</i> =0.81
<5 years	74 (53%)	8.7	9.0
5-10 years	40 (29%)	9.6	8.6
>10 years	26 (18%)	11.5	9.2
<b>LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction)</b>		<i>p</i> =0.27	<i>p</i> =0.35
<30%	22 (16%)	10.7	10.3
30-40%	71 (50%)	9.5	8.6
40-50%	41 (30%)	8.7	8.7
>50%	6 (4%)	10.0	10.0
<b>NYHA Classification</b>		<b><i>p</i>&lt;0.01</b>	<b><i>p</i>&lt;0.01</b>
Class 1	12 (9%)	5.9	4.8
Class 2	66 (47%)	8.9	8.4
Class 3	58 (41%)	10.5	10.0
Class 4	4 (3%)	15.2	14.5
<b>Etiology</b>		<i>p</i> =0.11	<i>p</i> =0.54
Coronary Artery Disease	117 (84%)	9.6	8.8
Dilated Cardiomyopathy	10 (7%)	7.0	9.3
Others	13 (9%)	9.9	10.1

LVEF: Left ventricular ejection fraction; NYHA: New York Heart Association

There was no correlation between disease duration, age and anxiety score (*p*=0.70, *p*=0.97 respectively) (Table 3). Gender, body mass index, diet adherence, education, habitation status, employment status, fixed income, smoking habit, comorbid diseases didn't affect anxiety score (*p*>0.05). Married patients had lower anxiety scores compared to single patients (8.6 vs. 10.5, *p*=0.02). Patients living with family had significantly lower anxiety scores compared to those living alone (8.7 vs. 10.8; *p*=0.05). Patients drinking alcohol had lower anxiety scores compared to non-drinkers (4.6 vs. 9.0; *p*=0.03) (Table 1).

Patients doing regular physical activity had obviously lower anxiety scores compared to those didn't do (5.9 vs 9.6; *p*<0.01). Patients

doing regular physical activity more than 3 hours in a week had also lower anxiety scores compared to those doing physical activity 1 to 3 hours in a week (3.1 vs. 9.0; *p*<0.01). Patients walking more than 60 minutes in a day had apparently lower anxiety score than those walking 30-60 minutes in a day (2.6 vs. 8.0; *p*<0.01). The mean anxiety score was high in patients sleeping less than 6 hours in a day (*p*=0.04). Left ventricular ejection fraction didn't affect anxiety score (*p*>0.05). While mean anxiety score was 4.8 in NYHA class I patients, it was 10.0 in class III and 14.5 in NYHA class IV patients (*p*<0.01) (Table 2).

**Table 3.** The correlations between clinical data and depression and anxiety scores

Characteristics	Depression Score	Anxiety Score
<b>Disease Duration</b>	<b><i>r</i>=0.3, <i>p</i>&lt;0.01</b>	<i>p</i> =0.7
<b>Age</b>	<b><i>r</i>=0.2, <i>p</i>=0.01</b>	<i>p</i> =0.9

## Discussion

The present study provides the evidence of high prevalence rates of depression and anxiety symptoms among patients with HF. More than two third of patients showed depression symptoms while more than one third of patients displayed anxiety symptoms. A positive correlation was found between disease duration and depression score. Comorbid diseases didn't affect depression scores. There was significant relationship between regular physical activity and lower depression and anxiety scores. Advanced NYHA classes (III and IV) was related with high depression and anxiety scores.

The prevalence of depression in patients with HF is highly variable and ranges from 10% to 60% in the literature [4-7]. A study from Turkey revealed also 52% ratio of depression in chronic heart failure [11]. This variability can be attributed to measurement methods for symptoms of depression.

In this study, a frequently used scale in health care was performed and the rate of depression symptoms was fairly high in the study population. Many studies and reviews clearly showed that depression in patients with HF is independent predictor of mortality [6, 7, 12]. Moreover, it has been proposed that depressive symptoms should be evaluated as a cardiac risk factor as it is not only associated with morbidity, also associated with HF development and progression [13, 14]. Daskalopoulou et al. [15] and White et al. [16] displayed in their study that presence of depression in healthy adults was associated with 20% risk of development of heart failure in following years. As stated in the literature, depression in patients with HF was found to be associated with decreased quality of life, frequent hospitalization, treatment adherence failure, poor cardiac function, increased risk of cardiac events, habituation of high risk behavior, difficulties with self care [7, 13, 17].

The treatment of depression might be one of main cores in standard care of patients with HF. Blumenthal et al. [18] demonstrated in their trial that regular physical activity (aerobic exercise) 3 times in a week for 3 months were enough to decrease the depression symptoms in patients with HF. Several studies in literature focused on effect of exercise on depression symptoms and

showed positive benefits [19-21]. Many major insurance companies also reimburse cardiac rehabilitation, irrespective of type or severity of HF in the United States of America [22]. Other treatment modalities for depression are behavioral therapy, psychological therapy and pharmacological therapy [17, 23].

We revealed that more than one third of patients with HF had anxiety symptoms. In the literature, it has been demonstrated that the prevalence of anxiety symptoms may be as high as 50% in patients with HF [6]. Although it has not been clearly proven that anxiety can increase mortality in these patients, most evidence suggests that anxiety may cause adverse outcomes in patients with HF [7, 24]. Therefore, treatment options might be evaluated for patients with HF showing anxiety symptoms [13].

Co-morbid diseases are also a challenging problem in patients with HF. Dei Cas et al. (2015) [25], reported an approximate rate of 24% to 40% of diabetes in patients with CHF. We also found a high prevalence of concomitant diabetes mellitus (45%). It might be speculated that existence of co-morbid diseases is a risk factor for having psychological symptoms in the patients suffering from HF. However, the mean score of depression and anxiety did not differ between patients with and without concomitant disease (e.g. DM, asthma, hypothyroid) ( $p=0.56$ ,  $p=0.25$ , respectively).

Another problem affecting life quality of patients with HF is sleep quality. In a study [26], it was indicated that sleep disturbances rate was in a wide range from 10% to 70% in patients with HF and it was found to be associated with lower quality of life and functional performance. Suna et al. [27] (2014), displayed an improved sleep quality after 3 months of regular physical activity. In our study, we found that patients sleeping less than 6 hours had more depressive and anxiety symptoms. We didn't measure the sleep quality, however sleep duration is related to sleep quality. Therefore, sleep duration and quality might be focused on for patients' psychological well being.

Depression and anxiety scores in patients with HF dramatically increased as the NYHA class increased. NYHA classes indicate the functional capacity of a patient and can predict

the prognosis and risk of cardiovascular events [28].

Our study has several limitations; first, the cross-sectional design of the study does not allow generalization of our findings. Thus, further longitudinal studies are needed. Secondly, our study sample was not large enough to draw definitive conclusions from the results. Thirdly, as this was a self-report inquiry, some information given by patients might be incomplete or inexact. Lastly, adding a control group of another chronic disease might have strengthened our findings. Additionally it should be kept in mind that the effect of the management of depression and anxiety on clinical outcomes was out of the scope of this study.

In conclusion, the high rate of depression and anxiety symptoms among patients with heart failure is an alarming situation. Our findings are consistent with other studies and emphasize the urgent need for universal diagnostic tools and treatment guidelines for psychological symptoms of these patients. Concomitant disease such as diabetes mellitus and risk factors that diminish life quality such as sleep disorders and absence of physical exercise might also be screened. Further studies including psychiatric interviews can guide patients into therapy of depression and anxiety symptoms.

**Conflict of interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## References

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:56-528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
2. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40:298-308. <https://doi.org/10.5543/tkda.2012.65031>
3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
4. Konstam V, Moser DK, De Jong MJ. Depression and anxiety in heart failure. *J Card Fail* 2005;11:455-463. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.03.006>
5. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527-1537. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.055>
6. Sokoreli I, de Vries JGG, Pauws SC, Steyerberg EW. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2016;21:49-63. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9517-4>
7. Di Palo KE. Psychological disorders in heart failure. *Heart Fail Clin* 2020;16:131-138. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.011>
8. Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Fisher YA, Soldatova AM, Enina TN. Depression and all-cause mortality in patients with congestive heart failure and an implanted cardiac device. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2018;46:479-487. <https://doi.org/10.5543/tkda.2018.04134>
9. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
10. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale. *Turkish J Psychiatry* 1997;8:280-287. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/301778685>. Accessed January 1997
11. Kozdağ G, Yaluğ İ, İnan N, et al. Major depressive disorder in chronic heart failure patients: does silent cerebral infarction cause major depressive disorder in this patient population? *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43:505-512. <https://doi.org/10.5543/tkda.2015.77753>
12. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2007-2017. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1865>
13. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and anxiety in heart failure: a review. *Harv Rev Psychiatry* 2018;26:175-184. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000162>
14. Newhouse A, Jiang W. Heart failure and depression. *Heart Fail Clin* 2014;10:295-304. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2013.10.004>
15. Daskalopoulou M, George J, Walters K, et al. Depression as a Risk Factor for the Initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: data linkage study of 1. 9 Million Women and Men. *PLoS One* 2016;11:e0153838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153838>

16. White JR, Chang CC, SoArmah KA, et al. Depression and human immunodeficiency virus infection are risk factors for incident heart failure among veterans: veterans aging cohort study. *Circulation* 2015;132:1630-1638. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014443>
17. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1773-1782. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5220>
18. Blumenthal JA, Babyak MA, O'connor C, et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *JAMA* 2012;308:465-474. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.8720>
19. Tu RH, Zeng ZY, Zhong GQ, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2014;16:749-757. <https://doi.org/10.1002/ejhf.101>
20. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Impact of exercise training and depression on survival in heart failure due to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:64-68. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.047>
21. Abdelbasset WK, Alqahtani BA. A randomized controlled trial on the impact of moderate-intensity continuous aerobic exercise on the depression status of middle-aged patients with congestive heart failure. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15344. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015344>
22. Pozehl B, McGuire R, Norman J. Team-based care for cardiac rehabilitation and exercise training in heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:431-449. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2015.03.007>
23. Das A, Roy B, Schwarzer G, et al. Comparison of treatment options for depression in heart failure: a network meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2019;108:7-23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.10.007>
24. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:1209-1221. <https://doi.org/10.1002/gps.2463>
25. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2015;3:136-145. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.004>
26. Chen HM, Clark AP. Sleep disturbances in people living with heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2007;22:177-185. <https://doi.org/10.1097/01.JCN.0000267823.19826.ca>
27. Suna JM, Mudge A, Stewart I, Marquart L, O'Rourke P, Scott A. The effect of a supervised exercise training programme on sleep quality in recently discharged heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014;14:198-205. <https://doi.org/10.1177/1474515114522563>
28. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006;151:444-450. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.066>

**Ethics committee approval:** The study was approved by the Ethics Committee for human research of Istanbul University Cerrahpasa School of Medicine (2011/C-08,8088).

#### **Contributions of the authors to the article**

O.O. and Y.Y. set up the main idea and hypothesis of the study. A.S.K., E.I.G. and B.K.A. developed the theory and edited the material method section. Z.Y. and I.B. made the evaluation of data in results section. The discussion part of the article was written by Y.Y., O.O. and Z.O. reviewed, made necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and approved its final version.

## Toksik hepatit düşünülen, tedaviden tanıya gidilen otoimmün hepatit vakası

### Autoimmune hepatitis case suspected of toxic hepatitis and diagnosed after treatment

Ebru Birtük Bozkurt, Halil Yılmaz, Mustafa Çelik, Mustafa Yılmaz

Gönderilme tarihi:15.03.2022

Kabul tarihi:20.04.2022

#### Öz

Otoimmün hepatit (OIH) karaciğerde kronik hepatite yol açtığı bilinen bir etyolojik ajanın yokluğunda ortaya çıkan, kronik, nekroinflamatuvar bir karaciğer parankim hastalığıdır. OIH çeşitli klinik varyantlarla karşımıza çıkmaktadır. Bazı kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalar (primer biliyer kolanjit [PBC] ve primer sklerozan kolanjit [PSC] gibi), otoimmün hepatit varlığını gösteren klinik ve serolojik özelliklere sahiptir ve immünoşüpresif tedaviye cevap verebilirler. Ancak bazen hastalarda tanı netleştirilemez ve tedaviden tanıya gitmek gerekebilir. Bu yazıda 33 yaşında aminotransferaz ve bilirubin yüksekliği, kaşıntı ve ikter nedeniyle başvuran, değerlendirme sonrası OIH tanısı netleştirilemeyen ve öncelikle toksik hepatit olabileceği düşünülen ancak takipleri sonrası tedaviden tanıya ulaştığımız otoimmün hepatit-kolanjit vakamızı sunduk. Sonuç olarak karaciğer enzim yüksekliği olan tüm vakalarda ayırıcı tanıda otoimmün hepatit-kolanjit akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Otoimmün kolanjit, kolestatik enzim yüksekliği, otoimmün hepatit.

Birtürk Bozkurt E, Yılmaz H, Çelik M, Yılmaz M. Toksik hepatit düşünülen, tedaviden tanıya gidilen otoimmün hepatit vakası. Pam Tıp Derg 2022;15:627-629.

#### Abstract

Autoimmune hepatitis (OIH) is a chronic, necroinflammatory liver parenchymal disease that occurs in the absence of an etiologic agent known to cause chronic hepatitis in the liver. OIH presents with various clinical variants. Some patients with cholestatic liver disease (such as primary biliary cholangitis [PBC] and primary sclerosing cholangitis [PSC]) have clinical and serological features that indicate the presence of autoimmune hepatitis and may respond to immunosuppressive therapy. However, sometimes the diagnosis cannot be clarified in patients and it may be necessary to go from treatment to diagnosis. In this article, we presented a 33-year-old autoimmune hepatitis-cholangitis case, who was admitted with elevated aminotransferase and bilirubin levels, pruritus and icterus, the diagnosis of AIH could not be clarified after evaluation and was thought to be toxic hepatitis at first, but diagnosed after treatment. In conclusion, autoimmune hepatitis-cholangitis should be kept in mind in the differential diagnosis of all cases with elevated liver enzymes.

**Key words:** Autoimmune cholangitis, cholestatic enzyme elevation, autoimmune hepatitis.

Birturk Bozkurt E, Yılmaz H, Celik M, Yılmaz M. Autoimmune hepatitis case suspected of toxic hepatitis and diagnosed after treatment. Pam Med J 2022;15:627-629.

#### Giriş

Otoimmün hepatit karaciğerde kronik hepatite yol açtığı bilinen herhangi bir etyolojik ajanın yokluğunda, sebebi bilinmeyen inflamasyonla seyreden, immunsupresyona yanıt veren, histolojik olarak interface hepatit, hipergamaglobulinemi ve serum otoantikörleri ile karakterize kronik, ilerleyici, nekroinflamatuvar bir karaciğer parankim hastalığıdır [1]. Otoimmün

hepatit tüm yaş gruplarında tüm populasyonda görülebilir. Prevalansı 14,3/100000 kişidir [2]. Türkiye’de otoimmün hepatite yönelik prevalans çalışması yoktur. Genel olarak asemptomatik, kronik ve sinsi olarak seyretmekle birlikte tedavi edilmeyen bazı hastalarda nakil gerekebilecek düzeyde ağır karaciğer yetmezliği ve ölüme yol açabilmektedir [1]. Otoimmün hepatit çeşitli klinik varyantlarla karşımıza çıkmaktadır. Bazı kolestatik karaciğer hastalığı olan hastalar

Ebru Birtük Bozkurt, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ebrubirturk@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-6671-1089) (Sorumlu Yazar)

Halil Yılmaz, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drhalil48@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-3191-2171)

Mustafa Çelik, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: mustafa.dr29@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0001-8175-2324)

Mustafa Yılmaz, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: kmustayil@yahoo.com (https://orcid.org/0000-0003-4541-172X)

(primer biliyer kolanjit [PBC] ve primer sklerozan kolanjit [PSC] gibi), otoimmün hepatit varlığını gösteren klinik ve serolojik özelliklere sahiptir, ayrıca immünoşüpresif tedaviye cevap verebilir. Buna karşılık, ağırlıklı olarak otoimmün hepatit düşündüren özellikleri olan bazı hastalarda, diğer kronik karaciğer hastalığı formlarıyla uyumlu bulgular vardır. Biz burada aminotransferaz ve kolestatik enzim yüksekliği ile başvuran, ilk planda toksik hepatit olabileceği düşünülen, yapılan tetkikleri sonrası otoimmün hepatit tanı kriterlerini doldurmayan, takipleri sonrası immünoşüpresif tedavi başlayarak tedaviden tanıya gittiğimiz otoimmün hepatit-kolanjit vakamızı sunduk. Otoimmün hepatit-kolanjit tanısı bazen klinisyeni zorlayabilir ve bu hastalarda tedaviden tanıya gitmekte bir seçenek olabilir.

### Olgu sunumu

33 yaşında erkek hasta 5-6 gündür olan sarılık, kaşıntı, bulantı şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Bilinen ek hastalığı ve devamlı kullandığı ilacı yoktu. Fizik muayenede, genel durumu iyi vital bulguları stabildi. Tetkiklerinde alanin aminotransferaz (ALT):2366 IU/L, aspartat aminotransferaz (AST):1063 IU/L, alkalen fosfataz (ALP):182 IU/L, gama-glutamil transferaz (GGT):91 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH):428 U/L, total bilirubin:6.65 mg/dl, direkt bilirubin:5.7 mg/dl; lökosit (WBC):8460 K/uL, hemoglobin (HB):16.0 g/dL, trombosit (PLT):248.000 K/uL, crp:1.05 mg/L saptandı. Akut hepatit etyolojisine yönelik tetkikleri çalışıldı. Viral enfeksiyon parametreleri (EBV VCA IgM, CMV IGM, anti toxoplasma IGM, anti rubella IGM, anti HCV, anti HIV, anti HBC IGM, anti HBS, anti HBC IGG) negatifti. Otoimmün markerlarından anti-nukleer antikor (ANA):1/100 dilüsyonda zayıf sitoplazmik patern pozitif ve 1/100 dilüsyonda dens fine speckled patern pozitif saptandı. Anti-mitokondriyel antikor(AMA), anti düz kas antikor (ASMA) ve anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti LKM) negatifti. İmmun globulin G4 (IGG4), IG

G, A, M değerleri normaldi. MR kolanjiografide safra yolları normaldi. Karaciğer sirozu bulgusu yoktu. Kriptik tonsillit sebebi ile seftriakson, diklofenak ve nimesulid kullanım öyküsü vardı.

Toksik hepatit olabileceği düşünülen hastanın takibinde klinik ve laboratuvar iyileşme olmaması üzerine hepatit etyolojisi aydınlatılması açısından karaciğer biyopsisi yapıldı. Bu arada hastaya otoimmün hepatit-kolanjit ön tanılarıyla metilprednizolon tedavisi başlandı. Patolojisinde hafif nekrozla birlikte lobüler histiyositik hepatit bulguları saptandı. Hasta leishmania açısından tetkik edildi ve dışlandı.

Tedavi sonrası klinik ve laboratuvarda anlamlı iyileşme gözlemlendi (Tablo 1). Steroide klinik ve laboratuvar yanıt elde edilmesi üzerine hasta otoimmün hepatit-kolanjit olarak takibe alındı, metilprednizolonun doz titrasyonu planlandı. Mevcut tedaviye azatiopürin eklendi. Hastanın 19.07.2019 tarihinden sonra tedavi altında karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal olarak takibine devam edilmektedir.

### Tartışma

Otoimmün hepatit karaciğerde kronik hepatite yol açan, bazen klinisyenlerin tanısında zorlandığı, nekroinflamasyonla sonuçlanan karaciğer parankim hastalığıdır. Asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden fulminan hepatite kadar varan farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. OIH, kronik veya akut hepatitin viral, metabolik, genetik ve toksik etyolojisinin yokluğunda her durumda dikkate alınmalıdır [1]. Hastalığın tanısı erken akla gelirse immünoşüpresif tedavinin başlanması ile progresyonun durdurulabileceği böylece histolojik düzeyde fibrozisin gerileyip siroza ilerlemesinin önlenebileceği belirtilmiştir [3]. Ancak hastalığın farklı klinik bulgularla prezente olabilmesi ve toksik hepatitin de benzer klinik tabloya neden olabilmesi sebebiyle tanıda ve tedavide gecikmeler olabilmektedir. Overlap

**Tablo 1.** Hastamızın tedavi sırasında transaminaz ve kolestatik enzimlerinin seyri

Tarih/LAB	AST	ALT	ALP	GGT	LDH	T.Bil	D.Bil
1.gün	1063	2366	182	91	428	6,65	5,7
7.gün	481	1583	114	66	353	7,67	3,09
1.ay	59	288	137	99	240	1,66	1,3
2.ay	44	109	94	40	200	1,14	0,64
3.ay	20	23	82	15	239	0,52	0,23



sendromu terimi hepatitin varyant formlarını tanımlamak için PSK ve PBS özelliklerini birlikte gösteren vakalar için geliştirilmiştir. Yapılan bir çalışmada otoimmün hepatit vakaları incelendiğinde PSK ve PBS olan hastaların overlap sendrom oranı %18 olarak bildirilmiştir [4].

Bizim vakamızda klinik, laboratuvar ve histolojik olarak hepatoselüler inflamasyona ait bulgular mevcuttu. ANA (+), SMA ve AMA (-) olan hastada diğer hepatit markerleri negatif saptandı.

Otoimmün hepatit-kolanjitli (OİH-K) vakaların başlıca başvuru şikayetleri sıklık sırasına göre kaşıntı, yorgunluk, artralji ve sarılıktır. Bizim vakamızın başvuru nedeni sarılık ve kaşıntı şikayetleri idi. OİH-K'te ALP'nin yaklaşık 5 kat; bilirubin, AST, ALT'nin yaklaşık 2 kat artması; IgM ve G'nin normal üst sınırı hafif aşmış olması beklenir. Bilirubin değerleri 4-5 kat; AST, ALT yaklaşık 30 kat; GGT, ALP yaklaşık 2 kat artmış olan vakamızda IgM ve IgG normal saptandı. Mevcut bulgularla otoimmün hepatit tanı kriterleri tam olarak karşılanmasada, klinik ve laboratuvar iyileşme olmayan hastamızda, tedaviden tanıya gitmenin uygun bir seçenek olabileceğini düşündük.

Bu hastalarda tedaviye prednizolon ile başlanması, cevap alınamaz ise UDKA eklenmesi önerilmektedir. Biz hastamıza 60 mg/gün prednizolon başladık ve steroid dozunun kademeli azaltılmasını planladık. Takiplerinde AST, ALT, ALP, GGT ve bilirubin değerlerinin ciddi anlamda düzeldiğini ve normal seviyelere gerilediğini gördük. Biz vakamızda metilprednizolon ile KCFT'de dramatik yanıt olarak otoimmün hepatit-kolanjit tanısını koyduk. OİH hastalarında bizim vakamızda olduğu gibi, bazen tedaviden tanıya da gidilebilir.

Sonuç olarak; otoimmün hepatit diğer sebeplerin dışlanması gereken ve bazen tanıda zorlanılan bir hastalıktır. Özellikle toksik hepatit ön tanısı ve tetkiklerin uzun sürmesi bu hastalığın tanı ve tedavisinde gecikmelere sebep olmaktadır. Tüm bunlara ek olarak hastalık farklı klinik prezentasyonlar göstermektedir. Bu sebeple hastalar klinik olarak otoimmün patoloji düşündürüyorsa, steroid tedavisine göre enzim seviyelerindeki değişimin tanımızı destekleyebileceğini akılda tutmak gerekir.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

### Kaynaklar

1. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. World J Gastroenterol 2015;21:60-83. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.60>
2. Puustinen L, Barner Rasmussen N, Pukkala E, Färkkilä M. Incidence, prevalence, and causes of death of patients with autoimmune hepatitis: a nationwide register-based cohort study in Finland. Dig Liver Dis 2019;51:1294-1299. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.01.015>
3. Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis - Update 2015. J Hepatol 2015;62:100-111. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.005>
4. Heneghan MA. Definition and treatment of variants of autoimmune hepatitis. UpToDate 2018. Available at: <http://www.uptodate.com/home>. Accessed February 16, 2022

**Hasta onamı açıklaması:** Bu olguda kolestatik enzim yüksekliği ile tetkik edilen otoimmün kolanjit vakası tartışılmıştır. Hastamızın tanı ve tedavi süreci ile ilgili bilgiler verilmiştir. Hastamız bilgilendirilmiş olup onamı alınmıştır.

### Yazarların makaleye olan katkıları

M.Ç. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. Makale E.B.B., H.Y. ve M.Y. tarafından yazılmış, M.Ç. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.



## Süt dişlenme döneminde meydana gelen travmatik dental yaralanmaların daimi dişler üzerindeki etkileri

### *Effects of traumatic dental injuries to primary dentition on permanent teeth*

Arif Bolaca, Yıldırım Erdoğan

Gönderilme tarihi:16.02.2022

Kabul tarihi:18.03.2022

#### Öz

Süt dişlenme döneminde meydana gelen travmatik dental yaralanmalar yerlerine gelecek olan daimi dişlerde gelişimsel bozukluklara neden olabilmektedir. Bu durum süt dişi köklerinin apeksi ile bölgede gelişmekte olan daimi diş germi arasındaki yakın anatomik komşuluk ile açıklanmaktadır. Daimi dişlerde meydana gelen gelişimsel bozukluklar süt dişi travmasının tipi ve travma anında çocuğun yaşına bağlı olarak, minenin hafif mineralizasyon bozukluklarından daimi diş germinin sekestrasyonuna kadar değişebilmektedir. Bu nedenle süt dişi travmatik dental yaralanmaları sonrası daimi dişlerde görülebilecek olası gelişimsel bozuklukların etkilerini azaltmak için daimi dişler sürene kadar düzenli olarak klinik ve radyografik kontrollerin yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Süt dişi travmatik dental yaralanması, daimi diş, gelişimsel bozukluklar.

Bolaca A, Erdoğan Y. Süt dişlenme döneminde meydana gelen travmatik dental yaralanmaların daimi dişler üzerindeki etkileri. Pam Tıp Derg 2022;15:631-639.

#### Abstract

Traumatic dental injuries to the primary dentition may cause developmental disturbances on the permanent successors. This can be explained by the close anatomical relationship between the apices of primary teeth and the tooth germs of permanent teeth. Depending on the type of the traumatic injury and child's age at the time of the trauma, different developmental disturbances to permanent successors may occur, ranging from a mild disturbance in the mineralization of enamel to sequestration of the entire permanent tooth germ. Therefore, periodic clinical and radiographic follows-up should be performed until the eruption of permanent teeth to reduce the effects of possible developmental disturbances on the permanent teeth following trauma in their predecessors.

**Key words:** Traumatic dental injuries of primary teeth, permanent teeth, developmental disturbances.

Bolaca A, Erdogan Y. Effects of traumatic dental injuries to primary dentition on permanent teeth. Pam Med J 2022;15:631-639.

#### Giriş

Travmatik dental yaralanmalar (TDY) çocuk ve adölesanlarda sıklıkla görülen bir toplum ağız-diş sağlığı sorunudur [1]. Artan koruyucu diş hekimliği uygulamaları ile çocuklarda diş çürüğü ve periodontal sorunların görülme sıklığı azalmakla birlikte, TDY çocuklar için hâlâ ciddi bir problem oluşturmaya devam etmektedir [2]. Epidemiyolojik çalışmalar okul öncesi çocukların yaklaşık 1/3'ünün süt dişlenme döneminde TDY'lere maruz kaldığını bildirmektedir [3, 4]. Süt dişlenme döneminde meydana gelen TDY'ler hem süt hem de yerlerine gelecek olan daimi dişleri etkileyebilmekte, fiziksel ve psikolojik sorunlara yol açarak çocuk ve ebeveynlerin yaşam kalitelerinde değişikliklere neden olabilmektedir [5].

#### Süt dişlenme dönemindeki TDY'lerin sınıflandırılması

TDY'lerin tipi ve ciddiyeti etki eden travmatik kuvvetin yönü ve şiddeti ile ilişkilidir [6]. Süt dişlenme döneminde çene kemiklerinin mineralizasyon yoğunluğunun daha az olması, periodontal ligamentin esnekliği ve süt dişi köklerinin kısa olması nedeniyle lüksasyon yaralanmaları daha yaygın olarak görülmektedir [7]. Günümüzde en sık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasının [8] Andreasen [9] tarafından modifiye edilerek son halini alan sınıflandırma yöntemi kullanılmaktadır:

1- Diş sert dokuları ve pulpayı içeren yaralanmalar (mine çatlağı, mine kırığı, mine-dentin kırığı, komplike krun kırığı, komplike

Arif Bolaca, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: bolacaarif@gmail.com (https://orcid.org/0000-0002-0786-1503) (Sorumlu Yazar)

Yıldırım Erdoğan, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yldrmerdogan@hotmail.com (https://orcid.org/0000-0002-5054-1812)

olmayan kuron-kök kırığı, komplike kuron-kök kırığı, kök kırığı)

2- Periodontal doku yaralanmaları (Konküzyon, sublüksasyon, ekstrüviz lüksasyon, lateral lüksasyon, intrüviz lüksasyon, avülsiyon).

3- Destek doku yaralanmaları

4- Diş eti ve ağız mukozası yaralanmaları.

## Etiyoloji

Yaşamın ilk yılında bebekler ebeveynlerinin kontrolü altında olduklarından TDY'ler nadir olarak görülmektedir. Yaralanmalar, genellikle çocuğun tutulması, taşınması veya yatak ya da beşikten düşürülmesi sonucu meydana gelmektedir [2]. Bebeklerde motor koordinasyonunun gelişiminin henüz tamamlanmamış olması nedeniyle yaşamın ilk iki yılında çocukların kendi başına emekleme, yürüme, koşmayı öğrenme ve fiziksel ortamlarını tanımaya başladıkları dönemde düşmeye bağlı kazalarda artış olmaktadır [1, 2, 9, 10]. Süt dişlenme döneminde TDY'lerin büyük çoğunluğu evde düşme sonucu meydana gelmektedir [11-13]. Literatürde süt ve daimi dişlenme döneminde meydana gelen TDY'ler ile ilgili yapılan çalışmalarda düşme, çarpma, bisiklet kazası, spor yaralanmaları, trafik kazası ve çocuk istismarının da etiyolojik faktörler arasında yer aldığı bildirilmiştir [14-17]. Gassner ve ark. [18] tarafından gerçekleştirilen 9543 hastada meydana gelen TDY'lerin değerlendirildiği bir çalışmada, yaralanmaların %38'inin günlük yaşam aktiviteleri, %31'inin spor, %12'sinin şiddet, %12'sinin trafik kazaları, %5'inin iş kazaları ve %2'sinin diğer sebeplere bağlı olarak meydana geldiği bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hem süt hem de daimi dişlenme döneminde düşme kazalarının en sık görülen etiyolojik faktör olduğu bildirilmiştir [19-21].

Çocuklarda TDY için oral predispozan faktörler şu şekilde sıralanabilir [22-25];

- Maloklüzyonlar (yetersiz dudak örtücülüğü, artmış overjet, ön açık kapanış)

- Sosyoekonomik durum (tek ebeveynle yaşama, düşük sosyoekonomik durumda fiziksel temas ve şiddetin daha fazla olması, yüksek sosyoekonomik durumda bisiklet, paten, su kayağı gibi sporların daha fazla yapılması

- Genel anestezi (genellikle agresif laringoskopi)

- Davranışsal bozukluklar (uzun süreli emzik-biberon kullanımı, zararlı emme alışkanlıkları, fiziksel kavgalar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu)

- Özel bakım gerektiren hastalar (otizm, serebral palsi)

- Obezite

- Cinsiyet farkı (erkek çocukların özellikle sportif faaliyetlerde daha aktif olması, sokak sporlarını daha fazla yapması, kendi içlerinde fiziksel şiddet içeren oyunlar oynaması nedeniyle TDY eğilimi artar)

- Yaş (2-3 yaşlarında her iki cinsiyette ve 9-10 yaşlarında erkeklerde TDY eğilimi artar).

## Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar çocuklarda TDY'lerin yüksek sıklıkta görüldüğünü ve bu yaralanmaların çocukların yaşam kaliteleri üzerindeki etkilerini bildirmiştir [26-28]. TDY'lerin görülme sıklığı çalışmaların türü, yapıldığı ülke, coğrafi ve davranışsal farklılıklar, sosyo-ekonomik durum, değerlendirilen yaş grubu, cinsiyet, etiyolojik faktör, sınıflandırma gibi çok sayıda faktörle ilişkilendirilmiştir [1, 14, 23, 29].

Süt dişlenme döneminde görülen TDY'ler %11-47 arasında değişen küresel bir prevalansa sahiptir [30]. Çalışmalar, 7 yaşın altındaki çocukların yaklaşık %30'unun bir veya daha fazla süt kesici dişinde travma meydana geldiğini [31, 32] ve süt dişlerindeki ciddi travmaların 1-3 yaşlar arasında görüldüğünü belirtmektedir [33]. Ritwik ve ark. [34] ile Alhaddad ve ark. [35] tarafından yapılan çalışmalarda, çocuklarda TDY prevalansının süt dişlenme döneminde 2-4 yaş grubunda, daimi dişlenme döneminde ise 8-10 yaş grubunda en yüksek değere ulaştığı bildirilmiştir.

Literatürde süt dişlenme döneminde görülen TDY'lerin prevalansının erkeklerde kızlara göre daha yüksek olduğu bildirilmekle beraber [21, 35-37], bazı çalışmalarda TDY'lerin erkekler ve kızlar arasında eşit veya benzer prevalansta görüldüğü belirtilmiştir [38, 39].

Dental arktaki konumları nedeniyle üst santral kesici dişler hem süt hem de daimi

dişlerde TDY'den en sık etkilenen dişlerdir. Bunları sırasıyla üst ve alt lateral kesiciler ve üst kanin dişleri izlemektedir [3, 15].

Bu derlemede, süt dişlenme döneminde meydana gelen TDY'ler sonrası daimi dişlerde görülen olası gelişimsel bozukluklar literatür eşliğinde tartışılmış ve süt dişi TDY'leri sonrasında uzun süreli klinik ve radyografik takibin önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

### **Daimi dişlerde görülen gelişimsel bozukluklar**

TDY'lerin hem süt hem de daimi dişlenme döneminde yaygın olarak görülmesine rağmen, süt dişlerinin değişeceği ve dolayısıyla tedavi gerektirmeyeceği düşüncesi ile ebeveynler süt dişlerine daha az önem vermektedir. Süt dişlerinde meydana gelen TDY'lerin ebeveynler tarafından ihmal edilmesi nedeniyle takip eden daimi dişlerde gelişimsel bozukluklara neden olabileceğinin vurgulanması gerekmektedir [37]. Süt dişlenme döneminde meydana gelen TDY'ler sonrası daimi dişlerde gelişimsel bozuklukların görülme sıklığı %12-74 arasında değişmektedir [40-42]. Bu yüksek prevalans süt dişi apeksi ile gelişmekte olan daimi diş germi arasındaki yakın anatomik komşuluk ve travma geçirmiş süt dişlerinin post-travmatik komplikasyonları ile ilişkilidir [40, 43-45]. Süt santral kesici dişin apeksi ile daimi santral kesici dişin insizal kenarı arasındaki mesafe 3 yaşında 2,97 mm ile 6 yaşında 1,97 mm arasında değişmektedir [42]. Olası gelişimsel bozuklukların şiddeti; çocuğun yaralanma anındaki yaşına, travma geçirmiş süt dişinin kök rezorbsiyon derecesine, travmanın tipi ve şiddetine, travma anında daimi diş germinin gelişim aşamasına bağlıdır [40, 41, 43, 45, 46]. Yapılan çalışmalarda travma anında daimi diş germinin gelişim aşamasına bakılmaksızın, gelişimsel bozukluklara neden olan en önemli faktörün süt dişi travmasının tipi olduğu belirtilmiştir [40-42, 46-49]. Süt dişlerinde görülen intrüziv lüksasyon ve avülsiyon yaralanmaları sonrası daimi dişlerde meydana gelen gelişimsel bozuklukların prevalansı ve ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [31, 40, 41, 49]. Andreasen ve Ravn [46], von Arx [40], Sennhen Kirchner ve Jacobs [6] süt dişi intrüzyon yaralanmalarının daimi dişlerde gelişimsel bozukluk görülme riski en yüksek travma tipi olduğunu, bunu avülsiyon yaralanmalarının izlediğini bildirmişlerdir.

Intrüzyon yaralanmalarında alveoler sokette kırık veya ezilmeler görülmekte, gelişmekte olan daimi diş germine doğrudan hasar riski oluşmaktadır. Avülsiyon sırasında ise süt dişi kök kurvatürünün neden olduğu rotasyon hareketi gelişmekte olan daimi diş germine zarar verebilmektedir [46]. Gelişimsel bozuklukların türü ve ciddiyetinin belirlenmesinde bir diğer önemli faktör travma anındaki çocuğun yaşıdır. TDY'ye maruz kalındığında çocuğun yaşı ne kadar küçükse, daimi dişlerde meydana gelen gelişimsel bozuklukların prevalans ve şiddetinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir [6, 30, 41, 44, 47, 49-51]. Andreasen ve Ravn [46], 2 yaşın altında travmaya maruz kalan çocukların %63'ünün, 3-4 yaş arasında travmaya maruz kalan çocukların %53'ünün, 5-6 yaş arasında travmaya maruz kalan çocukların %24'ünün daimi dişlerinde gelişimsel bozukluk meydana geldiğini bildirmişlerdir. Da Silva Assunção ve ark. [49], TDY anında 2 yaşından daha küçük olan çocukların daimi dişlerinde gelişimsel bozukluk görülme riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu yüksek riskin, bu yaşta çocuklarda tamamlanmamış kemik ve daimi diş germi mineralizasyonu ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir [52].

Süt dişlenme döneminde maruz kalınan TDY'lere bağlı olarak daimi dişlerde görülen olası gelişimsel bozukluklar aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır [6, 40, 41, 49, 52].

### **Minede beyaz veya sarı-kahverengi renk değişikliği**

Çoğunlukla diş kuronunun fasiyal yüzeyinde keskin sınırlı lekeli mine opasiteleri olarak görülmektedir. Boyutları küçük nokta şekliyle geniş alanlara kadar değişebilmektedir [40, 52]. Bu lezyonların süt dişi TDY'leri sonrası görülme sıklığının %23 olduğu [46], genellikle maksiller daimi kesici dişlerin etkilendiği, travma anındaki hastaların yaşlarının 1 ila 3,5 arasında değiştiği bildirilmiştir [41, 47, 49, 51, 53]. Yapılan çalışmalarda minede beyaz renk değişikliği görülen lezyonlar mikroradyografi ve polarize ışık mikroskopunun yanı sıra transmisyon ve taramalı elektron mikroskopu aracılığıyla incelenmiş, travmanın mine mineralizasyonunda bozukluğa neden olduğu fakat, mine matriks oluşumunu etkilemediği belirtilmiştir [54, 55].

### **Dairesel mine hipoplazisi ile birlikte minede beyaz veya sarı-kahverengi renk değişikliği**

Bu bozukluklar daimi diş germinin oluşum aşamasında meydana gelen daha ciddi travmalar sonucu görülmektedir [46, 51, 52, 54]. Süt dişi TDY'leri sonrası bu tip bozuklukların görülme sıklığı %12 olarak bildirilmiştir [46]. Genellikle travma anında 2 yaşında olan çocuklarda meydana gelen avülsiyon, ekstrüviz veya intrüviz lüksasyon yaralanmaları sonucu görülmektedir [48, 52, 54]. Minedeki yüzey defektleri büyük olasılıkla mineralizasyon tamamlanmadan önce mine matriksinin direkt travmaya maruz kalması sonucunda oluşmaktadır. Bu tip gelişimsel bozukluklar genellikle sürme öncesi teşhis edilebilmektedir. Bu dişlerin radyografik muayenesinde dişin krununda mine defektine karşılık gelen transvers radyolüsent bir çizgi görülmektedir [52].

### **Kuron dileserasyonu**

Süt dişi travmalarının yaklaşık %3'ü bu tür bozukluklar ile sonuçlanmaktadır [46]. Süt kesici dişler ile olan yakın ilişkileri nedeniyle kuron dileserasyonları genellikle maksiller ve mandibuler daimi santral kesici dişlerde görülmektedir. Kuron dileserasyonu görülen dişlerin yaklaşık yarısı gömülü kalırken, geri kalanlar normal veya fasiyo/lingual pozisyonda sürerler. Travma çoğu zaman kuronun yaklaşık yarısının oluştuğu zaman aralığında meydana gelmekte, diş germinin soket içerisinde eğilmesine neden olmaktadır. Genellikle süt dişi intrüzyon ve avülsiyon yaralanmalarından sonra meydana gelmektedir. Maksiller daimi kesici dişlerde çoğunlukla palatinal doğrultuda kuron dileserasyonu görülürken, mandibuler daimi kesici dişlerde ise labial doğrultuda kuron dileserasyonu görülmektedir. Kuron dileserasyonu görülen sürmemiş dişler radyografide koronal olarak kısalmış görüntü verirler [52].

### **Odontoma benzeri malformasyon**

Süt dişi yaralanmaları sonrası nadir olarak görülen gelişimsel bozukluklardandır. Bildirilen vakalar maksiller kesici dişler ile sınırlıdır [45, 54]. Bu olgularda travma anında hastanın yaşı 1 ila 3 arasında değişmektedir. Genellikle süt dişi intrüzyon ve avülsiyon yaralanmalarından sonra görülmektedir [54]. Odontogenezisin erken evrelerinde meydana gelen travma

sonucu ameloblastik gelişimin morfojenetik aşamalarının etkilendiği düşünülmektedir. Radyografik olarak diş germine çok az benzeyen radyopak bir kitle görüntüsü bulunmaktadır [52].

### **Kök dublikasyonu**

Süt dişi intrüzyon yaralanmaları sonucu görülen nadir gelişimsel bozukluklardandır. Genellikle kuronun yarısı veya yarısından azının oluştuğu zaman meydana gelen travma sonucu görülmektedir. Bu olguların patolojisi travma anında servikal lobun bölünmesi sonucu iki ayrı kök oluşumunu göstermektedir. Radyografik olarak kısmen oluşmuş kurondan uzanan mezial ve distal kök görülmektedir [52].

### **Vestibüler kök açılanması**

2-5 yaşlar arasında meydana gelen travma sonucu kökle sınırlı belirgin bir eğrilik olarak ortaya çıkmaktadır. Malforme diş genellikle gömülü kalmakta, dişin krunu bukkaal sulkustan palpe edilebilmektedir. Süt dişi intrüzyon ve avülsiyon yaralanmalarından sonra sadece maksiller santral kesici dişlerde görülmektedir. Kök açılanması bulunan diş radyografik olarak kısalmış bir görüntü vermektedir [52].

### **Lateral kök açılanması veya dileserasyonu**

Bu gelişimsel bozukluklar diş kökünün mezial veya distale doğru kıvrılması olarak tanımlanmaktadır. Genellikle süt dişi avülsiyon yaralanmaları sonrası vakaların %1'inde meydana gelmektedir. Travma genellikle 2-7 yaşlar arasında meydana gelmekte, sıklıkla maksiller kesiciler etkilenmektedir. Vestibüler kök açılanmasının aksine, lateral kök açılanması veya dileserasyonu gösteren dişlerin çoğu spontan olarak sürmektedir [52].

### **Kök oluşumunun kısmen veya tamamen durması ve kök angulasyonu**

Nadir olarak görülmekte, genellikle 5-7 yaşlar arasında süt dişlerinde avülsiyon yaralanmaları görülen daimi dişlerin %2'sini etkilemektedir. Bu tip gelişimsel bozukluğa sahip dişlerin bir kısmı gömülü kalırken, diğerleri erken sürmekte ve yetersiz periodontal destek nedeniyle kaybedilmektedir. Bu olgularda travma, direkt olarak hertwing epitelyal kök kınını etkilemekte ve kök gelişimini tehlikeye atmaktadır. Radyografik incelemede kökün tipik

olarak kısaltıldığı ve kök rezorbsiyonlarının varlığı görülebilmektedir [52].

### **Daimi diş germinin sekestrasyonu-dentigeröz kist**

Süt dişi yaralanmaları sonrası son derece nadir olarak görülmektedir. Enfeksiyon çene kemiklerinin iyileşmesini zorlaştırmakta, şişlik, süpürasyon, fistül oluşumu görülmekte ve ilgili daimi diş germi spontan sekestrasyona uğrayabilmektedir. Radyografik incelemede dişin kemik kriptasının ve genişlemiş kortikal alveoler kemiğin ana hatlarının kaybolması dahil olmak üzere diş germi çevresinde osteolitik değişiklikler görülmektedir [52].

### **Sürme bozuklukları**

Süt dişi TDY'leri sonrası daimi dişlerde sürme bozuklukları görülebilmekte ve bu durumun diş germini örten bağ dokudaki anormal değişiklikler ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Süt dişlerinin erken kaybı sonucunda daimi dişlerin sürmesi genellikle 1 yıl gecikirken, erken sürmesi nadir olarak görülmektedir. Süt dişlerinin sürme rehberliğinin eksikliğinden dolayı daimi dişlerde ektopik sürme görülebilmektedir [52].

Minede renk değişikliği ve/veya hipoplazisi daimi dişlerde en sık görülen gelişimsel bozukluk olarak bildirilmiştir [6, 40, 41, 44-51]. Andreasen ve Ravn [46] tarafından 103 hastada 213 travmatize süt dişi üzerinde gerçekleştirilen klinik ve radyografik çalışmada, 88 adet (%41) daimi dişte gelişimsel bozukluk meydana geldiği görülmüştür. 49 adet daimi dişte (%23) minede renk değişikliği, 26 adet daimi dişte (%12) minede renk değişikliği ve çevresel mine hipoplazisi, 6 adet daimi dişte (%3) kuron dileserasyonu, 4 adet daimi dişte (%2) kök oluşumunun kısmen veya tamamen durması ve 3 adet daimi dişte (%1) kök dileserasyonu görüldüğü bildirilmiştir. von Arx [40] yaptığı çalışmada, süt dişlerinde TDY görülen 114 hastanın dental kayıtlarını yeniden değerlendirmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre 28 adet (%68) daimi dişte minede renk değişikliği ve/veya mine hipoplazisi, 7 adet (%17) daimi dişte kuron dileserasyonu, 4 adet (%10) daimi dişte kök malformasyonu, 2 adet (%5) daimi dişte odontoma benzeri malformasyonun görüldüğünü bildirmiştir. Tewari ve ark.'nın [56] yaptıkları 286 hastanın 596 adet travmatize süt dişini içeren retrospektif çalışmada, daimi dişlerde en sık görülen gelişimsel bozukluğun

minede sarı veya beyaz renk değişikliği (%37,58), en az görülen gelişimsel bozukluğun ise daimi diş germi sekestrasyonu (%17) olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Andrade ve ark.'nın [57] yaptıkları 486 hastanın 813 travmatize süt dişini içeren 10 yıllık retrospektif çalışmada, daimi dişlerde %38 oranında gelişimsel bozukluk meydana geldiği, en sık görülen gelişimsel bozukluğun minede renk değişikliği (%30,4/49 diş) ve mine hipoplazisi (%23,6/38 diş) olduğu bildirilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak Bardellini ve ark. [58] ile Önçağ ve ark. [59] yaptıkları çalışmalarda daimi dişlerde en sık görülen gelişimsel bozukluğun sürme bozuklukları olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, süt dişlerindeki intrüziv lüksasyon yaralanmalarının neredeyse tamamen mine hipoplazisine neden olduğunu, ekstrüziv lüksasyon ve avülsiyon yaralanmalarının daimi dişlerde sürme bozukluklarına neden olduğunu tespit etmişlerdir [58].

Mine değişikliklerinin diğer gelişimsel bozukluklara göre daha sık görülmesi, mine renklenmesi veya hipoplazilerinin süt dişlerinde meydana gelen daha hafif travmalar sonrası görülebileceği gerçeği ile açıklanabilmektedir [30]. Ön daimi dişler için kuron formasyonu genellikle çocuk 3 yaşında iken büyük oranda tamamlanmaktadır [46]. Bununla birlikte, kalsifiye minenin olgunlaşması sürme zamanına kadar devam ettiğinden, mine renklenmesi tüm yaş gruplarında görülebilmektedir [44, 46]. Travma alanında meydana gelen kanamadan kaynaklanan yıkım ürünlerinin ameloblast aktivitesi durduktan sonra da dişte renklenmeye neden olabileceği bildirilmektedir [54]. Dairesel mine hipoplazisi ise kuron oluşumunun devam ettiği sürede meydana gelen yaralanmalar sonrasında görülmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda travma anında 3 yaşın altında olan çocukların daimi dişlerinde daha çok dairesel mine hipoplazisi ile birlikte minede beyaz veya sarı-kahverengi renk değişikliğinin görüldüğü bildirilmiştir [44, 46, 49]. Bu mine hipoplazisinin, muhtemelen dişin soketinde hafif aksel yer değiştirmesi ile ameloblastların yaralanmasına bağlı olarak mine matriks oluşumunun lokalize olarak durması sonucu meydana geldiği düşünülmektedir [46].

Kökü ilgilendiren gelişimsel bozukluklar kuronu ilgilendiren gelişimsel bozukluklara göre daha az sıklıkta görülmektedir [40]. Bu durum

süt dişi kökü ile daimi diş germinin kuru arasında yakın anatomik komşuluk ile ilişkili olup, kuru malformasyonlarının daha sık görülmesine neden olmaktadır [60]. Bununla birlikte, minde renk değişikliği dışında görülen gelişimsel bozuklukların tipleri süt dişlerinin travmaya maruz kaldığı zamanla da ilişkilidir. Jacomo ve Campos [41] yaptıkları çalışmada, daimi dişlerinde kök dilerasyonu görülen hastaların 3-5 yaşları arasında süt dişlerinde intrüzyon yaralanmalarının meydana geldiğini bildirmişlerdir. 4 yaşından büyük çocuklarda meydana gelen travmaların, kök oluşumunun ilk aşamalarında daimi diş germini etkileme olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Odontoma benzeri malformasyonlar odontogenezisin ilk aşamalarında, genellikle 1 yaş civarında travmaya maruz kalındığında görülmektedir. 1,5-3,5 yaş arasında travma meydana gelen olgularda kuru dilerasyonları, 4-5 yaşlarında meydana gelen travmalarda kök malformasyonlarının görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir [40]. Travma anında 0-2 yaş aralığında olan çocuklarda görülen intrüzyon yaralanmaları sonrasında kök dublikasyonu, daimi diş germi sekestrasyonu, odontoma benzeri malformasyon gibi daha ciddi gelişimsel bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir. Bu tür gelişimsel bozukluklar nadir olarak görülmekte olup, genellikle 3 yaşına kadar olan çocuklarda görülen intrüzyon yaralanmaları sonrası meydana gelmektedir [41, 45].

Sonuç olarak, süt dişlenme döneminde sıklıkla TDY meydana gelmekte, bu yaralanmalar hem ebeveynler hem de genel diş hekimleri tarafından gözden kaçırılmaktadır. TDY sonrası acil tedavi talebinin düşük olması ve düzenli kontrollerin yapılmaması süt dişlerindeki TDY'ler ve daimi dişlerde meydana gelen gelişimsel bozuklukların teşhis ve tedavisini engelleyen faktörlerdendir [51]. TDY'leri önlemeye yönelik eğitim programları uygulanmalı, diş hekimleri TDY'lerin acil tedavisi ve uzun süreli klinik ve radyografik takibin önemi hakkında ebeveynleri bilgilendirmelidir. Düzenli takip muayeneleri süt dişi TDY'leri sonrasında daimi dişlerde görülebilecek olası gelişimsel bozuklukların teşhis ve tedavisini kolaylaştırmakta, sonuçların minimize edilmesini ve ebeveynlere olan tedavi maliyetini en aza indirmeyi sağlamaktadır.

**Çıkar ilişkisi:** Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

## Kaynaklar

1. Lam R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature. *Aust Dent J* 2016;61:4-20. <https://doi.org/10.1111/adj.12395>
2. Alaçam A. Travma nedeniyle oluşan diş yaralanmaları ve tedavileri. Alaçam T, ed. *Endodonti*. 2. baskı. Ankara: Özyurt Yayınevi, 2012;985-1058.
3. Petti S, Glendor U, Andersson L. World traumatic dental injury prevalence and incidence, a meta-analysis One billion living people have had traumatic dental injuries. *Dent Traumatol* 2018;34:71-86. <https://doi.org/10.1111/edt.12389>
4. Glendor U. Epidemiology of traumatic dental injuries - a 12 year review of the literature. *Dent Traumatol* 2008;24:603-611. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00696.x>
5. Zaror C, Martínez Zapata MJ, Abarca J, et al. Impact of traumatic dental injuries on quality of life in preschoolers and school children: A systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 2018;46:88-101. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12333>
6. Sennhenn Kirchner S, Jacobs HG. Traumatic injuries to the primary dentition and effects on the permanent successors - a clinical follow-up study. *Dent Traumatol* 2006;22:237-241. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2006.00383.x>
7. Mahmoodi B, Rahimi Nedjat R, Weusmann J, Azaripour A, Walter C, Willershausen B. Traumatic dental injuries in a university hospital: a four-year retrospective study. *BMC Oral Health* 2015;15:139. <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0124-5>
8. World Health Organization. Application of the international classification of diseases to dentistry and stomatology, ICD-DA. 3rd ed. Geneva: WHO, 1992. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9241544678>. Accessed November 17, 2021
9. Andersson L, Petti S, Day P, Kenny K, Glendor U, Andreasen JO. Classification, epidemiology and etiology. In Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, editors, *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*. 5 ed. Wiley-Blackwell. 2019;252-294.
10. Khandelwal V, Nayak UA, Nayak PA, Ninawe N. Prevalence of traumatic injuries to the anterior teeth among 3-17-year-old school children of Indore and correlating it with Kuppusswamy SES, occlusal relationship and ascertaining percentage of those seeking the treatment. *Int J Adolesc Med Health* 2018;33:1-10. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2018-0061>Bottom of Form
11. Bastone EB, Freer TJ, McNamara JR. Epidemiology of dental trauma: a review of the literature. *Aust Dent J* 2000;45:2-9. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2000.tb00234.x>



12. Kırzioğlu Z, Öz E. Changes in the aetiological factors of dental trauma in children over time: An 18-year retrospective study. *Dent Traumatol* 2019;35:259-267. <https://doi.org/10.1111/edt.12478>
13. Erdoğan Y, Çiftçi ZZ, Erken Güngör Ö, Karayılmaz H, Kırzioğlu Z. Evaluation the effects of home accidents to the traumatic dental injuries of the primary teeth. *PJMHS* 2021;15:3240-3243. <https://doi.org/10.53350/pjmhs2115113240>
14. Karayılmaz H, Kırzioğlu Z, Erken Gungor O. Aetiology, treatment patterns and long-term outcomes of tooth avulsion in children and adolescents. *Pak J Med Sci* 2013;29:464-468. <https://doi.org/10.12669/pjms.292.3283>
15. de Paula Barros JN, De Araújo TAA, Soares TRC. Profiles of trauma in primary and permanent teeth of children and adolescents. *J Clin Pediatr Dent* 2019;43:5-10. <https://doi.org/10.17796/1053-4625-43.1.2>
16. Andersson L. Epidemiology of traumatic dental injuries. *J Endod* 2013;39:2-5. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.021>
17. Cairns AM, Mok JY, Welbury RR. Injuries to the head, face, mouth and neck in physically abused children in a community setting. *Int J Paediatr Dent* 2005;15:310-318. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2005.00661.x>
18. Gassner R, Tuli T, Hachl O, Rudisch A, Ulmer H. Cranio-maxillofacial trauma: a 10 year review of 9543 cases with 21067 injuries. *J Cranio Maxillofac Surg* 2003;31:51-61. [https://doi.org/10.1016/S1010-5182\(02\)00168-3](https://doi.org/10.1016/S1010-5182(02)00168-3)
19. Atabek D, Alacam A, Aydintug I, Konakoglu G. A retrospective study of traumatic dental injuries. *Dent Traumatol* 2014;30:154-161. <https://doi.org/10.1111/edt.12057>
20. Toprak ME, Tuna EB, Seymen F, Gencay K. Traumatic dental injuries in Turkish children, Istanbul. *Dent Traumatol* 2014;30:280-284. <https://doi.org/10.1111/edt.12092>
21. Gümüş H, Öztürk G, Kürem B. Profiles of traumatic dental injuries among children aged 0-15 years in Cappadocia, Turkey: a retrospective cohort study. *Dent Traumatol* 2021;37:419-429. <https://doi.org/10.1111/edt.12648>
22. Lalloo R. Risk factors for major injuries to the face and teeth. *Dent Traumatol* 2003;19:12-14. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2003.00139.x>
23. Gupta S, Kumar Jindal S, Bansal M, Singla A. Prevalence of traumatic dental injuries and role of incisal overjet and inadequate lip coverage as risk factors among 4-15 years old government school children in Baddi-Barotiwala Area, Himachal Pradesh, India. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:960-965. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.17265>
24. Glendor U. Aetiology and risk factors related to traumatic dental injuries--a review of the literature. *Dent Traumatol* 2009;25:19-31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00694.x>
25. Day PF, Flores MT, O'Connell A, et al. International association of dental traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 3. Injuries in the primary dentition. *Dent Traumatol* 2020;36:343-359. <https://doi.org/10.1111/edt.12576>
26. Vieira Andrade RG, Siqueira MB, Gomes GB, et al. Impact of traumatic dental injury on the quality of life of young children: a case-control study. *Int Dent J* 2015;65:261-268. <https://doi.org/10.1111/idj.12182>
27. Feldens CA, Day P, Borges TS, Feldens EG, Kramer PF. Enamel fracture in the primary dentition has no impact on children's quality of life: implications for clinicians and researchers. *Dent Traumatol* 2016;32:103-109. <https://doi.org/10.1111/edt.12222>
28. Bendo CB, Paiva SM, Abreu MH, Figueiredo LD, Vale MP. Impact of traumatic dental injuries among adolescents on family's quality of life: a population-based study. *Int J Paediatr Dent* 2014;24:387-396. <https://doi.org/10.1111/ipd.12083>
29. Ruslin M, Wolff J, Boffano P, Brand HS, Forouzanfar T. Dental trauma in association with maxillofacial fractures: an epidemiological study. *Dent Traumatol* 2015;31:318-323. <https://doi.org/10.1111/edt.12176>
30. Lenzi MM, Alexandria AK, Ferreira DM, Maia LC. Does trauma in the primary dentition cause sequelae in permanent successors? A systematic review. *Dent Traumatol* 2015;31:79-88. <https://doi.org/10.1111/edt.12149>
31. Borum MK, Andreasen JO. Sequelae of trauma to primary maxillary incisors. I. Complications in the primary dentition. *Dent Traumatol* 1998;14:31-44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1998.tb00806.x>
32. Orders ML, Koch G. Developmental disturbances in permanent successors after injuries to maxillary primary incisors. *Eur J Pediatr Dent* 2001;2:165-172.
33. Rocha MJ, Cardoso M. Survival analysis of endodontically treated traumatized primary teeth. *Dent Traumatol* 2007;23:340-347. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2006.00470.x>
34. Ritwik P, Massey C, Hagan J. Epidemiology and outcomes of dental trauma cases from an urban pediatric emergency department. *Dent Traumatol* 2015;31:97-102. <https://doi.org/10.1111/edt.12148>
35. Alhaddad B, Rózsa NK, Tarján I. Dental trauma in children in Budapest. A retrospective study. *Eur J Paediatr Dent* 2019;20:111-115. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2019.20.02.05>
36. Zhu Y, Su W, Zhou Z, Jin Y, Wang X. A retrospective study of pediatric traumatic dental injuries in Xi'an, China. *Dent Traumatol* 2014;30:211-215. <https://doi.org/10.1111/edt.12075>

37. Patnana AK, Chugh A, Chugh VK, Kumar P, Vanga NRV, Singh S. The prevalence of traumatic dental injuries in primary teeth: a systematic review and meta-analysis. *Dent Traumatol* 2021;37:383-399. <https://doi.org/10.1111/edt.12640>
38. Piovesan C, Guedes RS, Casagrande L, Ardenghi TM. Socioeconomic and clinical factors associated with traumatic dental injuries in Brazilian preschool children. *Braz Oral Res* 2012;26:464-470. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242012000500014>
39. Elbay M, Elbay ÜŞ, Uğurel C, Kaya C. Bir üniversite hastanesindeki pedodonti kliniğine başvuran 156 dental travma olgusunun değerlendirilmesi: Retrospektif araştırma. *Selcuk Dent J* 2016;3:48-55. <https://doi.org/10.15311/1441.272586>
40. von Arx T. Developmental disturbances of permanent teeth following trauma to the primary dentition. *Aust Dent J* 1993;38:1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.1993.tb05444.x>
41. Giacomo DRES, Campos V. Prevalence of sequelae in the permanent anterior teeth after trauma in their predecessors: a longitudinal study of 8 years. *Dent Traumatol* 2009;25:300-304. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2009.00764.x>
42. Smith RJ, Rapp R. A cephalometric study of the developmental relationship between primary and permanent maxillary central incisor teeth. *ASDC J Dent Child* 1980;47:36-41.
43. Güngör ÖE, Köylüoğlu Zİ, Karayılmaz H, Şahin İ. Çocuklarda süt dişi travmasına bağlı daimi dişte oluşan gelişimsel anomaliler. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci Cases* 2015;1:177-182. <https://doi.org/10.5336/dentalcase.2015-45310>
44. Ben Bassat Y, Fuks A, Brin I, Zilberman Y. Effect of trauma to the primary incisor on their permanent successors in different developmental stages. *Pediatr Dent* 1985;7:37-40.
45. Diab M, elBadrawy HE. Intrusion injuries of primary incisors. Part III: Effects on the permanent successors. *Quintessence Int* 2000;31:377-384.
46. Andreasen JO, Ravn JJ. The effect of traumatic injuries to primary teeth on their permanent successors. II. A clinical and radiographic follow-up study of 213 teeth. *Scand J Dent Res* 1971;79:284-294. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1971.tb02014.x>
47. Scerri E, Gatt G, Camilleri S, Mupparapu M. Morphologic and developmental disturbances of permanent teeth following trauma to primary dentition in a selected group of Maltese children. *Quintessence Int* 2010;41:717-724.
48. Altun C, Cehreli ZC, Guven G, Acikel C. Traumatic intrusion of primary teeth and its effects on the permanent successors: a clinical follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:493-498. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.10.016>
49. Da Silva Assunção LR, Ferelle A, Iwakura ML, Cunha RF. Effects on permanent teeth after luxation injuries to the primary predecessors: a study in children assisted at an emergency service. *Dent Traumatol* 2009;25:165-170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00759.x>
50. Carvalho V, Jacomo DR, Campos V. Frequency of intrusive luxation in deciduous teeth and its effects. *Dent Traumatol* 2010;26:304-307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2010.00893.x>
51. de Amorim LFG, Estrela C, da Costa LR. Effects of traumatic dental injuries to primary teeth on permanent teeth- a clinical follow-up study. *Dent Traumatol* 2011;27:117-121. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2010.00959.x>
52. Andreasen JO, Flores MT, Lauridsen E. Injuries to developing teeth. In Andreasen JO, Andreasen FM, Andersson L, editors, *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*. 5 ed. Wiley-Blackwell. 2019;589-625.
53. Skaare AB, Aas AL, Wang NJ. Enamel defects in permanent successors following luxation injuries to primary teeth and carers' experiences. *Int J Paediatr Dent* 2015;25:221-228. <https://doi.org/10.1111/ipd.12136>
54. Andreasen JO, Sundström B, Ravn JJ. The effect of traumatic injuries to primary teeth on their permanent successors. I. A clinical and histologic study of 117 injured permanent teeth. *Scand J Dent Res* 1971;79:219-283. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1971.tb02013.x>
55. Thylstrup A, Andreasen JO. The influence of traumatic intrusion of primary teeth on their permanent successors in monkeys. A macroscopic, polarized light and scanning electron microscopic study. *J Oral Pathol* 1977;6:296-306. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1977.tb01652.x>
56. Tewari N, Mathur VP, Singh N, Singh S, Pandey RK. Long-term effects of traumatic dental injuries of primary dentition on permanent successors: a retrospective study of 596 teeth. *Dent Traumatol* 2018;34:129-134. <https://doi.org/10.1111/edt.12391>
57. Andrade MRT, Americano GCA, da Costa MP, Lenzi MM, dede Waele Souchois Marsillac. Traumatic injuries in primary dentition and their immediate and long-term consequences: a 10-year retrospective study from the State University of Rio de Janeiro, Brazil. *Eur Arch Paediatr Dent* 2021;22:1067-1076. <https://doi.org/10.1007/s40368-021-00652-z>
58. Bardellini E, Amadori F, Pasini S, Majorana A. Dental anomalies in permanent teeth after trauma in primary dentition. *J Clin Pediatr Dent* 2017;41:5-9. <https://doi.org/10.17796/1053-4628-41.1.5>
59. Oncag O, Sarigol CG, Arabulan S. Retrospective evaluation of primary anterior teeth injuries and prevalence of sequelae in their successors. *Contemp Pediatr Dent* 2021;2:41-49. <https://doi.org/10.51463/cpd.2021.35>

60. Tozoglu S, Yolcu U, Tozoglu U. Developmental disturbances of maxillary lateral incisor after trauma. Dent Traumatol 2007;23:85-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2006.00380.x>

#### **Yazarların makaleye olan katkıları**

A.B. ve Y.E. tarafından makalenin konsepti hazırlanmıştır. A.B. tarafından literatür taraması ve elde edilen bilgilerin yorumlanması yapılmıştır. Makale A.B. tarafından yazılmış, Y.E. gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar makalenin tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.